

**UNIVERSIDADE DE LISBOA**

**FACULDADE DE MEDICINA**



**“VIGILÂNCIA DE INFECÇÕES ASSOCIADAS AOS  
CUIDADOS DE SAÚDE E IMPORTÂNCIA DO CONSUMO DE  
ANTI-MICROBIANOS EM CUIDADOS INTENSIVOS”**

**MARIA JOÃO MACHADO NOBRE DE OLIVEIRA**

**5ª EDIÇÃO DO CURSO DE MESTRADO EM DOENÇAS  
INFECCIOSAS EMERGENTES**

LISBOA

2009

**A impressão desta dissertação foi aprovada pela Comissão Coordenadora do Conselho Científico da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa em reunião de 29 de Abril de 2008 (Anexo 1).**

# **UNIVERSIDADE DE LISBOA**

## **FACULDADE DE MEDICINA**



### **“VIGILÂNCIA DE INFECÇÕES ASSOCIADAS AOS CUIDADOS DE SAÚDE E IMPORTÂNCIA DO CONSUMO DE ANTI-MICROBIANOS EM CUIDADOS INTENSIVOS”**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina para obtenção do grau de  
Mestre em Doenças Infecciosas

Dissertação orientada pela Professora Doutora Aida Duarte

**Maria João Machado Nobre de Oliveira**

**Todas as afirmações efectuadas no presente documento são da exclusiva  
responsabilidade da autora, não cabendo qualquer responsabilidade à  
Faculdade de Medicina de Lisboa pelos conteúdos nele apresentados.**

## **AGRADECIMENTOS**

À Professora Doutora Aida Duarte, pela sua excelente orientação neste trabalho já que, além da vertente científica, nunca me deixou desanimar mesmo quando o cansaço e as dificuldades me faziam acreditar um pouco menos no potencial do trabalho que estava a desenvolver.

Ao Professor Doutor Francisco Antunes, Professora Doutora Emília Valadas e Doutor Luís M. Lito pelo apoio, conselhos e críticas orientadoras e oportunas que, possibilitaram a realização deste estudo.

Ao Senhor António Marques, responsável pelo Arquivo Clínico e elemento do Departamento de Estatística do Hospital Prof. Dr. Fernando Fonseca, pelo apoio que me deu na elaboração de mapas dos doentes internados.

Às minhas colegas dos Serviços Farmacêuticos, em especial à Rita Brito e Renata Afonso pelo apoio e conselhos oportunos na estruturação da dissertação final.

Finalmente e mais importante, aos amigos e família, principalmente os meus pais João e Lena pelo apoio, carinho e incentivo durante todo o trabalho.

## PREFÁCIO

Actualmente, é assumido pela comunidade médica e científica que a luta entre o Homem e os microrganismos está longe de acabar, contrariando a frase dita em 1967 por um cirurgião militar dos Estados Unidos da América entusiasmado pelas recentes descobertas de antibióticos e vacinas eficazes: *“A guerra contra as doenças infecciosas foi ganha”!*

A emergência crescente de resistência aos antibióticos, principalmente em meio hospitalar onde as infecções por microrganismos resistentes assumem proporções elevadas e consequências graves, é um dos maiores entraves ao sucesso da prática de cuidados de saúde. Muitas vezes, estas infecções põem em causa a boa evolução clínica dos doentes, especialmente em Cuidados Intensivos, onde as taxas de infecção e de resistência aos anti-microbianos são elevadas. Um dos maiores factores contribuintes para o desenvolvimento de resistência é o uso abusivo e/ou inapropriado de anti-microbianos, sendo os Cuidados Intensivos serviços onde existem doentes em estado crítico e onde os anti-microbianos são usados em massa.

Assim, a realização de estudos hospitalares que visem esta problemática são muito pertinentes e atractivos, com o intuito de vigiar a ocorrência de infecções por microrganismos resistentes, monitorizar o seu tratamento e compreender a possível relação entre o uso de anti-microbianos e as taxas de resistência aos mesmos. A implementação de medidas e estratégias de prevenção e controlo deste problema pode ter uma repercussão positiva e muito benéfica nos cuidados prestados aos doentes críticos internados.

## RESUMO

As Infecções Associadas aos Cuidados de Saúde (IACS), nomeadamente por microrganismos resistentes, têm um elevado impacto negativo em doentes hospitalizados e na saúde pública em geral, sendo crucial a sua investigação.

O objectivo principal deste estudo foi a caracterização das IACS ocorridas e da utilização de anti-microbianos em Cuidados Intensivos (UCI). Foi igualmente caracterizado o perfil de resistência *in vitro* dos microrganismos isolados. Neste sentido, foi conduzido um estudo observacional prospectivo em duas UCI do Hospital Fernando Fonseca, durante seis meses. As IACS foram definidas como o isolamento microbiológico positivo com data de colheita 48 horas após a data de internamento nas UCI. Foi criado um algoritmo de decisão para detectar as IACS. Foram incluídos os doentes com mais de 48 horas de internamento e com antibioticoterapia.

Foram observadas 93 IACS, tendo sido as mais frequentes as do tracto respiratório e da corrente sanguínea. Os microrganismos mais frequentes foram *Candida albicans* (19,2%), *Staphylococcus aureus* metilicina resistente (19,2%) e *Pseudomonas aeruginosa* (14,1%). Foi observado que a elevada prevalência de IACS por *Candida* spp. e por microrganismos resistentes pode ter estado relacionada com o elevado consumo de anti-bacterianos de largo espectro, nomeadamente Meropenem, Piperacilina/tazobactam e Ceftriaxone, os três anti-bacterianos mais prescritos. Apesar de a taxa de resistência *in vitro* ter sido elevada para alguns anti-bacterianos, não foi possível estabelecer esta relação causal, talvez devido ao reduzido tempo de estudo. Foi observada uma forte associação estatisticamente significativa ( $p < 0,001$ ) entre a ocorrência de

IACS com a duração média de internamento, o tratamento com anti-microbianos e o custo médio de tratamento com anti-microbianos por doente. A elevada prevalência de microrganismos resistentes em IACS neste estudo realça a importância da sua vigilância epidemiológica e do seu tratamento, de modo a contribuir cada vez mais e melhor para a segurança do doente hospitalizado.

**Palavras-chave:** Infecções Associadas aos Cuidados de Saúde; Unidade de Cuidados Intensivos; Anti-microbianos; Microrganismos resistentes; Impacto Económico.

## ABSTRACT

Being aware of the dimension of Health care-related infections (HCRI), particularly by drug-resistant organisms, is of great importance due to the negative impact in hospitalised patients and public health in general. Studies in this area are crucial, in order to contribute to its prevention, control and treatment. The main goals of this study were the study and characterization of HCRI and the use of antimicrobial treatment in Intensive Care (ICU). The antimicrobial resistance pattern and the economic impact of these infections were also studied.

During a period of six months, a prospective observational study was conducted in two ICU in Hospital Fernando Fonseca. The HCRI were defined as a positive isolate collected 48 hours after the entry of the patient in the ICU. All the patients that had antimicrobial prescription and more than 48 hours of stay in the ICU were included in the study. It was detected 93 HCRI, being the majority of the respiratory tract and bloodstream. *Candida albicans* (19,2%), methiciline-resistant *Staphylococcus aureus* (19,2%) and *Pseudomonas aeruginosa* (14,1%) were the most frequently observed isolates. It was also observed that the high prevalence of *Candida* spp. and drug-resistant bacteria HCRI may be related to the high consumption of large spectrum antibiotics, like Meropenem, Piperacilline/tazobactam and Ceftriaxone, the three most prescribed ones. However, although the resistance was high for some antibiotics, it was not possible to establish that relationship, possibly due to the short period of the study. It was observed a strong connection statically significant ( $p < 0,001$ ) between the occurrence of HCRI and the length of stay, duration of the



antimicrobial treatment and the cost of antimicrobial treatment by patient. The high prevalence of drug-resistant organisms causing the HCRI in this study highlights the importance of their epidemiological vigilance and treatment, in a way that may contribute more and more to patient safety.

**Key-words:** Health-care related infections; Intensive Care Unit; Antibiotics; Drug-resistant organisms; Economic impact.

## ÍNDICE DE TABELAS

<b>Tabela I</b>	Microrganismos mais comuns em infecções associadas aos cuidados de saúde.	27
<b>Tabela II</b>	Comparação do tempo de internamento médio (dias) na UCI dos casos sem IACS confirmadas <i>versus</i> casos com IACS confirmada.	61
<b>Tabela III</b>	Distribuição do tipo de IACS confirmada por local anatómico (NNIS).	64
<b>Tabela IV</b>	Distribuição dos microrganismos isolados nas IACS confirmadas.	65
<b>Tabela V</b>	Distribuição da percentagem de isolamentos por tipo de IACS confirmada (%), segundo o local anatómico (NNIS).	67
<b>Tabela VI</b>	Distribuição dos casos com IACS confirmada <i>versus</i> sem IACS confirmada, de acordo com a média de idades dos doentes.	82
<b>Tabela VII</b>	Distribuição dos casos com IACS confirmada <i>versus</i> sem IACS confirmada, de acordo com a média do número de internamentos anteriores no HFF.	83
<b>Tabela VIII</b>	Distribuição dos casos com IACS confirmada <i>versus</i> sem IACS confirmada, de acordo com a média do tempo de internamento dos doentes incluídos no estudo.	83
<b>Tabela IX</b>	Distribuição dos casos com IACS confirmada <i>versus</i> sem IACS confirmada, de acordo com a média de dias de tratamento com antibioticoterapia por doente incluído no estudo.	84
<b>Tabela X</b>	Distribuição dos casos com IACS confirmada <i>versus</i> sem IACS confirmada, de acordo com o número médio de anti-microbianos prescritos por doente incluído no estudo.	85
<b>Tabela XI</b>	Distribuição dos casos com IACS confirmada <i>versus</i> sem IACS confirmada, de acordo com a média do custo do tratamento com antibioticoterapia por doente incluído no estudo.	85
<b>Tabela XII</b>	Distribuição dos casos com IACS confirmada <i>versus</i> sem IACS confirmada, de acordo com o tipo de saída do Serviço em estudo.	86

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.1.</b>	Bactérias presentes na mão de uma enfermeira após participar numa reanimação cardio-respiratória.	22
<b>Figura 1.2.</b>	Mecanismos de resistência bacteriana aos anti-microbianos.	30
<b>Figura 1.3.</b>	Distribuição de estirpes invasivas de <i>Staphylococcus aureus</i> meticilina resistentes em 2007.	35
<b>Figura 3.1.</b>	Algoritmo de decisão criado para a análise de cada doente internado nos serviços em estudo com base num raciocínio pré-definido aqui ilustrado.	54
<b>Figura 4.1.</b>	Esquema representativo da selecção da amostra final, com a referência aos casos excluídos por não cumprirem os critérios de inclusão.	57
<b>Figura 4.2.</b>	Distribuição da classe etária da amostra total.	58
<b>Figura 4.3.</b>	Distribuição do sexo da amostra total.	59
<b>Figura 4.4.</b>	Distribuição da proveniência dos casos sem IACS confirmada e dos casos de IACS confirmadas.	60
<b>Figura 4.5.</b>	Distribuição do tipo de saída dos casos sem IACS confirmada e com IACS confirmada por isolamento microbiológico.	62
<b>Figura 4.6.</b>	Distribuição do número de IACS confirmadas por isolamento microbiológico por doente.	63
<b>Figura 4.7.</b>	Distribuição do número de prescrições de antibióticos utilizados nos casos sem IACS confirmadas e nos casos com IACS confirmadas por isolamento microbiológico.	70
<b>Figura 4.8.</b>	Distribuição do número antibióticos prescritos por doente nos casos sem IACS confirmada e nos casos com IACS confirmada.	71
<b>Figura 4.9.</b>	Distribuição do perfil de resistência <i>in vitro</i> aos antibióticos registado nas IACS por <i>Staphylococcus</i> spp.	73
<b>Figura 4.10.</b>	Distribuição do perfil de resistência <i>in vitro</i> aos antibióticos observado nas IACS por <i>Enterococcus</i> spp.	74
<b>Figura 4.11.</b>	Distribuição do perfil de resistência <i>in vitro</i> aos antibióticos observado nas IACS por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .	75
<b>Figura 4.12.</b>	Distribuição do perfil de resistência <i>in vitro</i> aos antibióticos observado nas infecções por <i>Escherichia coli</i> .	76
<b>Figura 4.13.</b>	Distribuição do perfil de resistência <i>in vitro</i> aos antibióticos observado nas IACS por <i>Klebsiella</i> spp.	77
<b>Figura 4.14.</b>	Distribuição do perfil de resistência <i>in vitro</i> aos antibióticos observado nas IACS por <i>Enterobacter</i> spp.	78
<b>Figura 4.15.</b>	Distribuição do perfil de resistência <i>in vitro</i> aos antibióticos observado nas IACS por <i>Acinetobacter baumannii</i> .	79
<b>Figura 4.16.</b>	Consumo de Meropenem (em unidades) e número de bactérias <i>Pseudomonas aeruginosa</i> isoladas nas IACS confirmadas que apresentaram resistência ao Meropenem.	81

## LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

CCI	Comissão de Controlo de Infecção
CDC	Centers for Disease Prevention and Control
EARSS	European Antimicrobial Resistance Surveillance System
EPIC	European Prevalence of Infection
EUA	Estados Unidos da América
HELICS	Hospitals in Europe Link for Infection Control through Surveillance
HFF	Hospital Prof. Dr. Fernando Fonseca
IACS	Infecção associada aos cuidados de saúde
IC	Índice de confiança
ICARE	Intensive Care Antimicrobial Resistance Epidemiology Project
MRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> metilina-resistente
NNIS	National Nosocomial Infections Study
OMS	Organização Mundial de Saúde
PNCI	Programa Nacional de Controlo de Infecção
SENIC	Study of Efficacy of Nosocomial Infection Control
SPSS	Statistical package for social science
UCICRE	Unidade de cuidados intensivos cirúrgicos especiais
UCIP	Unidade de cuidados intensivos polivalentes
VIH/SIDA	Vírus da imunodeficiência humana /síndrome de imunodeficiência adquirida
VRE	<i>Enterococcus</i> vancomicina-resistente

## ÍNDICE

PREFÁCIO .....	1
RESUMO.....	2
ABSTRACT .....	4
ÍNDICE DE TABELAS .....	6
ÍNDICE DE FIGURAS .....	7
LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS.....	8
1. INTRODUÇÃO.....	13
1.1. Infecções associadas aos Cuidados de Saúde – Abordagem Histórica	14
1.2. Abordagem Epidemiológica das Infecções Associadas aos Cuidados de Saúde .....	18
1.2.1. Conceitos de infecção associada aos cuidados de saúde e epidemiologia hospitalar .....	18
1.2.2. Impacto das infecções associadas aos cuidados de saúde na Saúde Pública .....	19
1.2.3. Origem das Infecções associadas aos cuidados de saúde .....	21
1.2.4. Interação Agente-Hospedeiro-Ambiente nas IACS.....	23
1.2.5. Classificação do tipo de infecção segundo local anatómico .....	25
1.2.6. Frequência e tipos de IACS mais frequentes em UCI .....	25
1.3. Prevalência de IACS e resistência aos antibióticos em Unidades de Cuidados Intensivos .....	26

1.3.1. Microrganismos mais frequentes nas IACS em UCI.....	27
1.3.2. Tipos e mecanismos de resistência.....	28
1.3.3. Mecanismos de resistência aos anti-microbianos.....	29
1.3.4. Uso de anti-microbianos associado ao aparecimento de estirpes resistentes mais frequentes em UCI.....	31
1.4. Situação em Portugal.....	35
1.5. O controlo das Infecções Associadas aos Cuidados de Saúde em meio hospitalar .....	37
1.6. O futuro da resistência aos anti-microbianos em UCI.....	40
2. OBJECTIVOS.....	44
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	45
3.1. Tipo de estudo .....	45
3.2. População Estudada e Local .....	45
3.2.1. Amostra .....	46
3.2.1.1.- Critérios de inclusão .....	46
3.2.1.2.- Critérios de exclusão .....	46
3.2.1.3. Definição de caso de Infecção Associada aos Cuidados de saúde.....	47
3.3. Recolha de informação .....	48
3.4. Metodologia e Recolha de dados .....	50
3.4.1. Fase pré-recolha de dados oficiais .....	50

3.4.1.1. Estudo-piloto de elaboração do instrumento de recolha de dados (formulário) .....	50
3.4.2. Variáveis estudadas .....	51
3.4.3. Fase de recolha de dados e definição de variáveis .....	51
3.4.2.1. Algoritmo de decisão .....	54
3.5. Tratamento de dados e análise estatística .....	55
3.6. Consentimento hospitalar .....	55
4. RESULTADOS .....	57
4.1. A Amostra .....	57
4.2. Caracterização demográfica da amostra .....	58
4.2.1. Idade .....	58
4.2.2. Sexo .....	59
4.3. Caracterização geral da amostra .....	60
4.3.1. Proveniência do doente .....	60
4.3.2. Tempo de internamento .....	61
4.3.3. Tipo de saída .....	62
4.4. Caracterização dos casos de IACS confirmada e Microrganismos isolados .....	63
4.5. Estudo da utilização de anti-microbianos .....	70
4.5.1. Número de Prescrições de anti-microbianos .....	70

4.5.2.	Adequação da terapêutica anti-microbiana empírica ao teste de sensibilidade .....	72
4.6.	Análise do perfil de resistência aos anti-bacterianos .....	73
4.6.1.	Gram-positivo .....	73
4.6.2.	Gram-negativo .....	75
4.6.3.	Caracterização da multi-resistência e sua relação com a utilização de anti-microbianos .....	80
4.7.	Investigação da relação entre a ocorrência de IACS e algumas variáveis do estudo. ....	82
5.	DISCUSSÃO .....	87
6.	LIMITAÇÕES DO ESTUDO .....	109
7.	CONCLUSÕES .....	111
8.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	113
9.	ANEXOS .....	126





## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1. INFECÇÕES ASSOCIADAS AOS CUIDADOS DE SAÚDE – ABORDAGEM HISTÓRICA

O hospital, desde os tempos mais remotos, é considerado como um local de assistência na enfermidade, um local de protecção dos povos face às “pestilências”, às guerras e à fome. Os primeiros “hospitais” surgiram provavelmente no tempo do Imperador Constantino (século IV), associados aos movimentos religiosos, quando este instalou um hospital em cada catedral com o objectivo de promover a caridade do Cristianismo.

A Infecção Associada aos Cuidados de saúde (IACS), também conhecida como infecção nosocomial ou intra-hospitalar, é algo que remonta ao tempo de Hipócrates que relatou as chamadas “febres contagiosas”. O termo nosocomial tem a sua origem etimológica nos termos gregos *nosos*, que significa doença, e *komein* que significa cuidar de, e que associados, *nosocomium*, significam doença do hospital em latim. Actualmente, faz mais sentido falar em IACS pois são infecções passíveis de ser adquiridas em outros locais de prestação de cuidados de saúde, tais como centros de saúde e lares, e/ou então por transmissão cruzada entre portadores colonizados assintomáticos.

Até ao século XVIII, a higiene hospitalar era muito rudimentar e no decorrer da hospitalização havia elevada probabilidade de se desenvolver um processo infeccioso, não existente na admissão, e que resultava muitas vezes na morte do indivíduo (1). Por volta de 1800, Johan Peter Frank, internista e

director do *General Hospital of Vienna*, disse: “Pode haver maior contradição que uma doença hospitalar: um mal que se adquire quando o que se deseja é ficar livre de doença?” (2)

Hoje em dia, os pontos fulcrais da prevenção e controlo das IACS são a assepsia, a lavagem das mãos, a vigilância epidemiológica e isolamento dos doentes. Estas noções foram desenvolvidas no início do século XIX, essencialmente por quatro cientistas. Joseph Lister (1827-1912) introduziu os antisépticos e as técnicas assépticas, inspirado pelas experiências de Louis Pasteur (1822-1895) que contestavam o conceito da geração espontânea. Ignaz Philipp Semmelweis (1818-1865) evidenciou-se por introduzir a noção de higiene das mãos na prática clínica e por usar métodos de vigilância epidemiológica para testar hipóteses relacionadas com o controlo de infecção. Por último, Robert Koch (1843-1910) desenvolveu a Teoria do Germe que suporta muitas das medidas de controlo de infecção, tais como a quarentena e o isolamento de doentes com doenças transmissíveis (2). Adicionalmente, Florence Nightingale, em meados do século XIX, padronizou os procedimentos de cuidados de enfermagem, dando ênfase às questões de higiene hospitalar (3). A primeira metade do século XX foi marcada pela descoberta da penicilina por Fleming que permitiu uma redução significativa das infecções por *Streptococcus* spp. em ambiente hospitalar. Nos anos 50, foram criadas as primeiras Comissões de Controlo de Infecção Hospitalar (CCI) em Inglaterra e Estados Unidos da América (EUA), permitindo a intensificação dos estudos sobre IACS. O *Centers for Disease Prevention and Control* (CDC), baseado nesses estudos, recomenda a prática da vigilância epidemiológica das IACS de forma rotineira e sistemática em todos os hospitais, de modo a serem obtidas

evidências epidemiológicas para as medidas de controlo de infeções, criando programas como o *National Nosocomial Infections Study* (NNIS), *Study of Efficacy of Nosocomial Infection Control* (SENIC), *Intensive Care Antimicrobial Resistance Epidemiology Project* (Project ICARE) e *Dialysis Surveillance Network* (3).

No entanto, apesar dos contínuos avanços em várias áreas interventivas no controlo das IACS, continua a verificar-se um aumento na sua incidência e prevalência, especialmente em Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) e, mais assustadoramente, o aumento do número de IACS provocadas por microrganismos resistentes. Este facto pode ser explicado por diversos factores, sendo os mais importantes a utilização em massa de antibióticos a nível hospitalar e comunitário, o incumprimento (inadequado ou insuficiente) pelos profissionais de saúde das normas básicas de controlo de infecção, o maior número de doentes internados nas enfermarias e o aumento do número de doentes que reúnem, simultaneamente, factores de risco múltiplos para a ocorrência da infecção.

Actualmente, a vigilância e controlo das IACS são prioridade para a Organização Mundial de Saúde (OMS), estando integradas no projecto mundial *World Alliance for Patient Safety* (4). Este projecto engloba 87 países em torno do seu principal alvo que é o controlo das IACS, a promoção da higiene das mãos e de cirurgias seguras e, por fim, a implementação de medidas de intervenção na resistência aos anti-microbianos. Estas áreas convergem para objectivos definidos em torno do conhecimento, reporte e registo das IACS, aprendizagem e passagem do conhecimento e, por fim, para o fortalecimento

da rede internacional coesa de informação, de modo a arranjar soluções para promover a segurança do doente (5).

## **1.2. ABORDAGEM EPIDEMIOLÓGICA DAS INFECÇÕES ASSOCIADAS AOS CUIDADOS DE SAÚDE**

### **1.2.1. Conceitos de infecção associada aos cuidados de saúde e epidemiologia hospitalar**

Segundo o NNIS, a IACS “é uma doença localizada ou sistêmica que resulta de uma reacção adversa à presença de um agente infeccioso ou da sua toxina, e que não estava presente ou em incubação na altura da admissão no hospital/unidade de prestação de cuidados de saúde” (6). Para a maioria das IACS, considera-se como uma infecção que não estava em incubação à data do ingresso e que se manifesta apenas após 48h da admissão hospitalar, período este que corresponde ao período de incubação mais comum, essencialmente em infecções de origem bacteriana. De qualquer forma, como há agentes etiológicos com outros períodos de incubação e as características de cada indivíduo podem, inclusive, influenciar o período de incubação, deve ser estabelecido para caso específico o nexo de causalidade entre a hospitalização/prestação de cuidados de saúde e a infecção. Por exemplo, é definido que os doentes submetidos a cirurgia têm um período de vigilância para a ocorrência de IACS de 30 dias após a alta, sendo este período aumentado para 12 meses nos doentes submetidos a introdução de próteses. As infecções diagnosticadas na altura da admissão e que não sejam resultado de um internamento anterior são consideradas infecções da comunidade.

### **1.2.2. Impacto das infecções associadas aos cuidados de saúde na Saúde Pública**

Hoje em dia, o sistema de saúde pode funcionar como uma espada de dois gumes. A evolução tecnológica levou a um número crescente de procedimentos e técnicas terapêuticas e de diagnóstico que, devido às suas características por vezes invasivas, favorecem a ocorrência de infecções graves a nível hospitalar, constituindo um dos mais graves problemas na medicina actual (7).

As IACS são as complicações que mais frequentemente podem surgir durante a hospitalização, constituindo a principal causa de efeitos adversos nos Cuidados de Saúde (8, 9). São uma das principais causas apontadas para o aumento da morbilidade e mortalidade em meio hospitalar, e também um dos principais contributos para o aumento das despesas em Saúde. O prolongamento da estadia hospitalar (tempo de internamento) contribui naturalmente para este aumento de custos, devido à ocupação prolongada de uma cama, à utilização prolongada de fármacos mais dispendiosos, pelas necessidades acrescidas de meios e exames de diagnóstico e também à possível necessidade de isolamento. Os custos indirectos das IACS associados ao absentismo laboral ou escolar, bem como os custos intangíveis como, por exemplo, o sofrimento e as repercussões emocionais, são igualmente importantes (10).

Relativamente ao impacto que a ocorrência de IACS pode representar a nível hospitalar, este pode ser relativo ao doente, ao hospital e/ou à sociedade. No doente, o impacto destas infecções estão relacionados com o aumento da

morbilidade e mortalidade, maior risco de falência terapêutica, necessidade de tratamentos mais agressivos (exemplo: necessidade de drenagem cirúrgica), aumento da estadia hospitalar, maior absentismo, redução da qualidade de vida, entre outros. Relativamente ao hospital, o impacto é essencialmente económico, estando relacionado com variados aumentos, tais como: necessidade de medidas de controlo da infecção e vigilância laboratorial apertada, utilização de antibioticoterapia de largo espectro, acréscimo do tempo de internamento, uso de procedimentos e terapêuticas dispendiosas, levando estes a uma menor eficiência hospitalar. Na sociedade, as IACS levam a um aumento do risco de transmissão da infecção à comunidade por colonização, com consequente aumento do risco de ingressos e re-ingressos hospitalares já com infecção.

Nos Estados Unidos da América (EUA), anualmente, cerca de dois milhões de pessoas contraem infecções durante o internamento hospitalar que são posteriormente reportadas a instituições competentes. Estes números correspondem sensivelmente a uma taxa de 5% e é considerada, por especialistas, inferior à incidência real. É estimado que esta taxa possa alcançar os 15%, dependendo do tipo de população estudada, área geográfica, entre outras características do hospital. Em média, o doente com IACS permanece no hospital mais quatro dias, pelo que a um custo de 600 dólares por dia, as IACS adicionam 4 biliões de dólares às despesas de hospitalização anualmente. Nos EUA, em cada ano morrem, pelo menos, 20 000 doentes devido a infecções contraídas durante a hospitalização (7, 11).

Nos países industrializados, mais de metade das infecções diagnosticadas e tratadas em hospitais são IACS, sendo o risco de aquisição



de IACS nos países em vias de desenvolvimento cerca de 2 a 20 vezes mais elevado, devido às deficientes infra-estruturas de saúde existentes, inexistência de terapêutica farmacológica e práticas de controlo de infecção ou de fraca qualidade, prestação de cuidados de saúde deficientes devido à baixa motivação e/ou pouca formação dos profissionais de saúde locais, bem como recursos financeiros reduzidos (4).

### **1.2.3. Origem das Infecções associadas aos cuidados de saúde**

Os microrganismos que causam IACS podem ter origem em fontes endógenas ou exógenas. As infecções endógenas são causadas pela flora do próprio doente sendo chamadas por alguns autores de primariamente endógenas ou secundariamente endógenas, consoante sejam causadas pela flora que o doente adquiriu respectivamente na comunidade ou em meio hospitalar (12).

As infecções exógenas resultam da transmissão de microrganismos de outra fonte que não o doente, como outros doentes, visitas, pessoal hospitalar, fómites ou meio ambiente hospitalar (ar, água, alimentos). Geralmente, ocorre de forma esporádica e com frequência variável, consoante os factores intervenientes. As vias de transmissão nas infecções exógenas são variadas, mas a principal é a transmissão cruzada pessoa a pessoa, através do contacto directo entre as mãos dos profissionais de saúde hospitalar, das visitas e entre os doentes. Esta via de transmissão é também a mais fácil de eliminar dado que a cuidadosa lavagem das mãos constitui uma solução simples e

extremamente eficaz. As outras vias de transmissão podem ser através de dispositivos e/ou produtos médicos previamente contaminados (exemplo: endoscópios, ventiladores, aparelhos de nebulização, entre outros), transmissão por via aérea e por via alimentar (água, alimentos, entre outros).

**Figura 1.1.** Bactérias presentes na mão de uma enfermeira após participar numa reanimação cardio-respiratória. Muitos destes microrganismos são oportunistas que podem infectar outros doentes caso não lave as mãos. (Adaptado de McKane L, Kandel

*J. Nosocomial infections in Microbiology, Essentials and applications. 2<sup>nd</sup> edition. New York: McGraw-Hill, Inc; 1996)*



Torna-se importante distinguir o termo infecção do termo colonização. O primeiro corresponde à presença de um microrganismo no hospedeiro com subsequente multiplicação e invasão, causando resposta clínica ou sub-clínica. A colonização é a multiplicação de um microrganismo num dado local do organismo sem evidência de reacções adversas, podendo ser precursora ou não da infecção. Na prática, por vezes, torna-se difícil distinguir as duas situações, podendo levar a diagnósticos incorrectos e a prescrições de antibióticos desadequadas ou desnecessárias, podendo tratar-se, eventualmente, de agentes de colonização. O diálogo entre o microbiologista e o clínico no esclarecimento de alguns casos pode revelar-se da maior importância na distinção destas situações (1).

#### 1.2.4. Interação Agente-Hospedeiro-Ambiente nas IACS

Na ocorrência de IACS, existem características intrínsecas aos vários intervenientes que influenciam a frequência, tipo e severidade da infecção.

Assim, as características inerentes ao **hospedeiro susceptível** incluem:

a) idade (os recém-nascidos e idosos são mais susceptíveis a infecções, pois têm um estado imunológico e resistência mais diminuídos); b) infecções anteriores que enfraquecem e predispõem para infecções secundárias; c) uso excessivo de antibióticos, especialmente de largo espectro, que destroem a flora normal protectora; d) feridas de grande dimensão, especialmente queimaduras e feridas cirúrgicas, que facilitam o acesso a tecidos ideais para o crescimento bacteriano; e) procedimentos invasivos (biopsias, cateterizações, ventilação mecânica, aspiração, entre outros) que podem introduzir estirpes hospitalares directamente na área alvo; f) existência de doenças crónicas (diabetes descontrolada, insuficiência renal, infecção por VIH/SIDA, entre outras); g) processos terapêuticos (exemplo: imunossuppressores que destroem não só as células tumorais mas também células do sistema imunitário).

Relativamente às características inerentes ao **agente infeccioso**, a probabilidade de que a exposição leve a uma infecção depende, em parte, das características do microrganismo (resistência aos agentes anti-microbianos, virulência intrínseca e a quantidade (inóculo) de material infeccioso) e do local de infecção e das defesas do hospedeiro. Actualmente, um dos problemas associados aos agentes que provocam IACS são as taxas elevadas de resistência apresentadas tanto a antibióticos, como anti-sépticos e desinfectantes. As estirpes hospitalares são, geralmente, mais resistentes do

que as estirpes encontradas nas infecções da comunidade, derivando esta resistência de um mecanismo de adaptação dos microrganismos à elevada utilização de antibióticos no hospital, a chamada pressão antibiótica. Esta adaptação resulta de dois processos distintos: a resistência intrínseca do microrganismo a determinados antibióticos e a resistência adquirida que envolve alterações genéticas do microrganismo. A resistência é um problema da chamada era pós-antibiótica: ineficácia de alguns antibióticos perante determinadas estirpes com consequente aumento da morbilidade, mortalidade e custos em saúde.

As características inerentes ao **ambiente** têm em conta que o ambiente hospitalar representa uma comunidade semi-fechada, devido aos contactos estreitos entre doentes e pessoal hospitalar e, também, entre a população exterior, sendo bastante favorável ao desenvolvimento de processos infecciosos. Para a ocorrência de IACS, o sub-dimensionamento e super-lotação dos hospitais contribuem para a probabilidade de transmissão de bactérias multi-resistentes tanto entre doentes, como através do pessoal hospitalar.

É de realçar o facto de existirem serviços clínicos no hospital que albergam múltiplos factores de risco inerentes ao hospedeiro, agente infeccioso e ambiente que, simultaneamente, contribuem para a ocorrência de IACS, tais como as UCI. As transferências frequentes dos doentes de um serviço para outro também contribuem para o aumento das IACS pois aumenta o risco de transmissão para outras zonas do hospital.

### **1.2.5. Classificação do tipo de infecção segundo local anatómico**

A classificação e definições dos vários tipos de IACS segundo o local anatómico são baseadas nas definições do CDC (13-15) e são classificadas como infecções do tracto urinário, da local/ferida cirúrgica, das vias respiratórias, da corrente sanguínea, do olho, ouvido, garganta ou boca, dos ossos e articulações, do sistema nervoso central, da pele e tecidos moles, entre outros.

### **1.2.6. Frequência geográfica e tipos de IACS mais frequentes em UCI**

Um inquérito de prevalência realizado pela OMS em 55 hospitais de 14 países demonstrou que cerca de 8,7% dos doentes internados contraíram IACS (16). As frequências mais elevadas surgiram nos hospitais do Mediterrâneo Oriental (11,8%) e do Sudeste Asiático (10,0%) e as mais baixas registaram-se na Europa (7,7%) e no Pacífico Ocidental (9,0%) (17) o que pode ser explicado por diferenças geográficas e sócio-económicas entre estas regiões.

Em Portugal, de acordo com o relatório do Inquérito de Prevalência de infecções hospitalares do Ministério da saúde, verifica-se que as IACS mais frequentes são as urinárias (23,8%) (18). No entanto, quando falamos de

estudos ocorridos em UCI, as IACS respiratórias assumem o lugar dianteiro, seguido das IACS do tracto urinário e da corrente sanguínea primárias (19). As IACS respiratórias estão associadas a uma menor morbilidade que outras IACS mas, ocasionalmente, podem originar IACS bacteriémias secundárias mais graves e inclusive a morte do doente (17, 20).

A pneumonia nosocomial, englobada nas IACS das vias respiratórias, é a segunda infecção mais frequente (21%), no entanto, em doentes ventilados em UCI é o tipo de IACS mais frequente, sendo elevada a taxa de letalidade da pneumonia associada ao ventilador. As infecções do local cirúrgico têm uma incidência muito variável (0,5-15%) e dependem, entre outros factores, do tipo de cirurgia e do estado do doente (21, 22). Este efeito adverso contraria os benefícios da intervenção, sendo consideráveis os custos que daí advêm.

### **1.3. PREVALÊNCIA DE IACS E RESISTÊNCIA AOS ANTIBIÓTICOS EM UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS**

As UCI são os serviços hospitalares com maior prevalência de IACS, sendo a grande maioria das infecções aí diagnosticadas classificadas como IACS. É estimado que mais de 20% dos doentes admitidos em UCI europeias adquire uma IACS (23). Este facto é devido principalmente ao elevado número de factores de risco que os doentes internados apresentam simultaneamente, necessidade de procedimentos invasivos e terapêutica anti-bacteriana

agressiva por um período prolongado. Os estudos de prevalência de IACS nestes serviços são importantes, visto ser um problema real e com um impacto importante em doentes críticos. Outro problema associado às IACS diz respeito ao seu tratamento com anti-microbianos, visto ser crescente, a resistência dos agentes aos anti-microbianos de um modo rápido e cada vez mais frequente a nível mundial, sendo as bactérias Gram-positivo e Gram-negativo as principais causadoras de IACS.

### 1.3.1. Microrganismos mais frequentes nas IACS em UCI

Quase todas as bactérias presentes em ambiente hospitalar podem causar IACS mas os agentes presentes na tabela seguinte (Tabela I) são os agentes oportunistas mais comuns (7).

**Tabela I.** Microrganismos mais comuns em infecções associadas aos cuidados de saúde. (Adaptado de McKane L, Kandel J. *Nosocomial infections in Microbiology, Essentials and applications*. 2<sup>nd</sup> edition. New York: McGraw-Hill, Inc; 1996)

Organism	Percentage of Nosocomial Infections	Common Sites from Which the Pathogen Is Isolated
<b>Gram-Negative Bacteria</b>		
<i>Escherichia coli</i>	16	Urinary tract, surgical wounds, blood, lower respiratory tract
<i>Pseudomonas</i> sp.	12	Urinary tract, lower respiratory tract, burn wounds
<i>Enterobacter</i> sp.	7	Lower respiratory tract, surgical wounds, urinary tract
<i>Klebsiella</i> sp.	5	Lower respiratory tract, urinary tract, surgical wounds
<i>Proteus</i> sp.	4	Urinary tract, surgical wounds
<i>Serratia</i> sp.	2	Lower respiratory tract, urinary tract, surgical wounds
<i>Bacteroides fragilis</i>	1	Surgical wounds, bacteremia
<b>Gram-Positive Bacteria</b>		
<i>Enterococcus faecalis</i>	11	Urinary tract, surgical wounds, blood
<i>Staphylococcus aureus</i>	10	Skin, surgical wounds, blood, lower respiratory tract
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	9	Skin, surgical wounds, blood
<i>Streptococci</i>	1	Blood, upper respiratory tract, skin
<b>Fungi</b>		
<i>Candida albicans</i>	2	Urinary tract, blood
Other fungi	1	Urinary tract, blood, lower respiratory tract

Os microrganismos causadores de IACS em UCI variam na frequência, consoante as características da unidade e do próprio doente.

Um estudo do NNIS analisou ao longo do tempo as IACS por bacilos Gram-negativo em UCI americanas, sendo observado que, de 1986 a 2003, os agentes etiológicos mais frequentes nas IACS respiratórias e do tracto urinário continuavam a ser bacilos Gram-negativo, mais precisamente *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa*. Richard *et al* (2000) mostraram os mesmos resultados em um estudo conduzido de 1992-98 em UCI médico-cirúrgicas, sendo que o microrganismo mais frequentemente isolado nas IACS respiratórias foi *Staphylococcus aureus* (19).

A partir dos anos 90, observou-se uma reviravolta nos microrganismos causadores de IACS da ferida cirúrgica. Os microrganismos Gram-positivo começaram a ser mais prevalentes do que os Gram-negativo, nomeadamente as espécies *Enterococcus* spp. Relativamente às IACS da corrente sanguínea, os Gram-positivo mostraram ser francamente mais prevalentes durante o período do estudo do que os bacilos Gram-negativo (24, 19).

### **1.3.2. Tipos e mecanismos de resistência**

As UCI são consideradas “fábricas” de criação, disseminação e amplificação de resistências por várias razões: importação de microrganismos na admissão, elevada lotação de doentes críticos num espaço reduzido, selecção de estirpes multi-resistentes devido ao uso em massa de



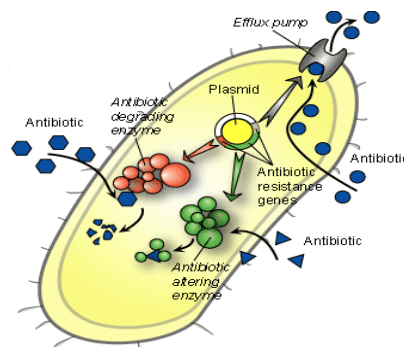
antibioticoterapia de largo espectro e por tempo prolongado. A transmissão cruzada destas estirpes resistentes pelas mãos (ou pelo ambiente) instigada pela redução de pessoal qualificado devido a pressões económicas também contribui e, igualmente, a elevada frequência de doentes agudos e crónicos em estado mais grave, que requerem um tempo de hospitalização mais prolongado e, muitas vezes, albergam bactérias resistentes aos antibióticos (25-28).

A resistência aos antibióticos começou a ser detectada logo após o uso de antibióticos, podendo surgir como resultado de propriedades inatas inerentes à própria bactéria ou então ser adquirida. A resistência adquirida pode resultar de mutações espontâneas únicas ou múltiplas no DNA cromossomal, adição de DNA novo por mais por aquisição de plasmídeos, que podem transferir genes de resistência de um microrganismo para outro ou por transposões, que são pequenas sequências especializadas de DNA que se podem inserir de forma randomizada, habitualmente em plasmídeos, e que podem conter genes de resistência capazes de se transferir entre o plasmídeo e o cromossoma da bactéria, e vice-versa.

### **1.3.3. Mecanismos de resistência aos anti-microbianos**

As bactérias podem tornar-se resistentes aos anti-bacterianos essencialmente por três mecanismos, podendo inclusive os microrganismos possuir mais do que um dos mecanismos seguintes:

- as bactérias podem possuir os receptores estruturais de ligação aos antibióticos modificados, que resultam numa diminuição da afinidade da ligação do antibiótico à bactéria e consequente ineficácia do mesmo;
- alteração da recaptação do antibiótico para o interior da célula, como resultado de uma diminuição da permeabilidade à entrada para o interior ou efluxo aumentado provocando a expulsão do antibiótico para o exterior da célula;
- aquisição de genes resistentes (muitas vezes através de plasmídeos) que codificam enzimas que actuam nos antibióticos, destruindo-os ou alterando a estrutura molecular do antibiótico, tornando-os inactivos (exemplo: beta-lactamases, entre outros).



**Figura 1.2.** Mecanismos de resistência bacteriana aos anti-microbianos.  
(Adaptado de [www.textbookofbacteriology.net/ResistanceMechanisms.gif](http://www.textbookofbacteriology.net/ResistanceMechanisms.gif))

#### **1.3.4. Uso de anti-microbianos associado ao aparecimento de estirpes resistentes mais frequentes em UCI**

Nas últimas décadas, a frequência da resistência aos anti-microbianos, e a sua associação com infecções graves, tem aumentado assustadoramente a nível mundial. A crescente taxa de resistência entre os agentes causadores de IACS é particularmente alarmante. Das mais de 2 milhões de IACS ocorridas anualmente nos EUA, cerca de 50 a 60% são causadas por estirpes bacterianas resistentes aos antibióticos (29).

O uso abusivo ou inapropriado de anti-microbianos é muitas vezes mencionado como sendo um factor de risco para a emergência de bactérias resistentes aos antibióticos. Com um incremento das taxas de resistências, especialmente observadas nas UCI, a prevalência de microrganismos multi-resistentes causadores de IACS também tem aumentado nas UCI. Também o perfil susceptibilidade dos microrganismos tem vindo a alterar-se ao longo do tempo nestas unidades.

Em 1959, logo após a introdução da metilina, foram isolados *Staphylococcus aureus* metilina-resistente (MRSA) sendo, actualmente, IACS relativamente comuns a nível mundial, tanto a nível hospitalar como a nível comunitário (30). Em UCI, o isolamento de MRSA é frequente, especialmente em IACS da corrente sanguínea e da ferida cirúrgica, podendo dar origem a infecções mais graves, tais como IACS da corrente sanguínea (24). Em alguns países que têm tomado medidas preventivas agressivas para evitar a disseminação de MRSA – tais como o isolamento de doentes e higiene das

mãos – a incidência tem-se mantido relativamente baixa (31). Na comunidade, as infecções por MRSA estão a emergir e aparecem normalmente associadas a hospitalização recente, antibioticoterapia prévia, residência em lares e uso de drogas injectáveis (32). A transmissão de estirpes MRSA é principalmente feita desde doentes colonizados ou infectados através das mãos dos profissionais de saúde, sendo a transmissão por via aérea apenas importante na aquisição da colonização nasal. As medidas de controlo de infecção incluem: rastreio e isolamento dos doentes novos admitidos suspeitos de estarem infectados/colonizados; implementação de programas de controlo de infecção com o objectivo de prevenção da transmissão de estirpes resistentes entre doentes e profissionais de saúde e estabelecer uma política de antibióticos eficaz de maneira a minimizar o desenvolvimento de resistência (33). As infecções por MRSA têm demonstrado um pior *outcome* que as infecções provocadas por estirpes meticilina-sensíveis, nomeadamente em relação a taxas de mortalidade mais elevadas (34), possivelmente devido à sua maior virulência, diminuição de eficácia da Vancomicina e atraso na selecção da antibioticoterapia apropriada. Sendo que MRSA apresenta resistência elevada a  $\beta$ -lactâmicos, Quinolonas, Aminoglicosidos, actualmente os antibióticos com maior actividade são os Glicopéptidos e novos anti-bacterianos como Linezolide e Tigeciclina (35). Se ocorrer disseminação de estirpes MRSA resistentes à Vancomicina, estes dois últimos poderão a ser as únicas alternativas em ausência de novos antibióticos, visto terem sido já reportados isolamentos de estirpes com sensibilidade reduzida à Vancomicina (36, 37).

O uso de Vancomicina, Cefalosporinas de 3ª Geração e anti-microbianos com actividade contra bactérias anaeróbias têm sido apontados como factores de risco para o desenvolvimento de *Enterococcus* vancomicina-resistente (VRE) (38-40). Em 1986, foram inicialmente reportados isolamentos de VRE (41), sendo actualmente comum a colonização assintomática com este Gram-positivo. No entanto, em doentes críticos hospitalizados por períodos prolongados, especialmente doentes em UCI, esta colonização pode tornar-se em infecção grave. Tem sido demonstrado uma prevalência crescente da colonização e infecção por VRE em hospitais, sendo esta fortemente associada ao aumento do uso de Vancomicina (42), trazendo adicionalmente um aumento da morbilidade, da mortalidade e das taxas de resistência (43).

As Cefalosporinas de 3ª Geração têm sido implicadas como factores de risco para o desenvolvimento de bacilos Gram-negativo multi-resistentes (44, 45), sendo que as IACS por *Enterobacteriaceas* e *Pseudomonas* spp. têm mostrado uma crescente resistência a variados anti-microbianos de 1ª linha, incluindo as Cefalosporinas de 3ª geração, Quinolonas, Carbapenemes e Aminoglicosidos.

As Quinolonas foram inicialmente introduzidas para o tratamento de infecções por Gram-negativo nos anos 80, mas a nova geração tem sido igualmente utilizada no tratamento de infecções por Gram-positivo. A resistência às Quinolonas é um problema crescente em meio hospitalar sendo que, nos EUA, a susceptibilidade das estirpes Gram-negativo isoladas em UCI diminuiu de 86% em 1994 para 76% em 2000, estando esta diminuição associada ao aumento da utilização desta classe de anti-bacterianos (46). A

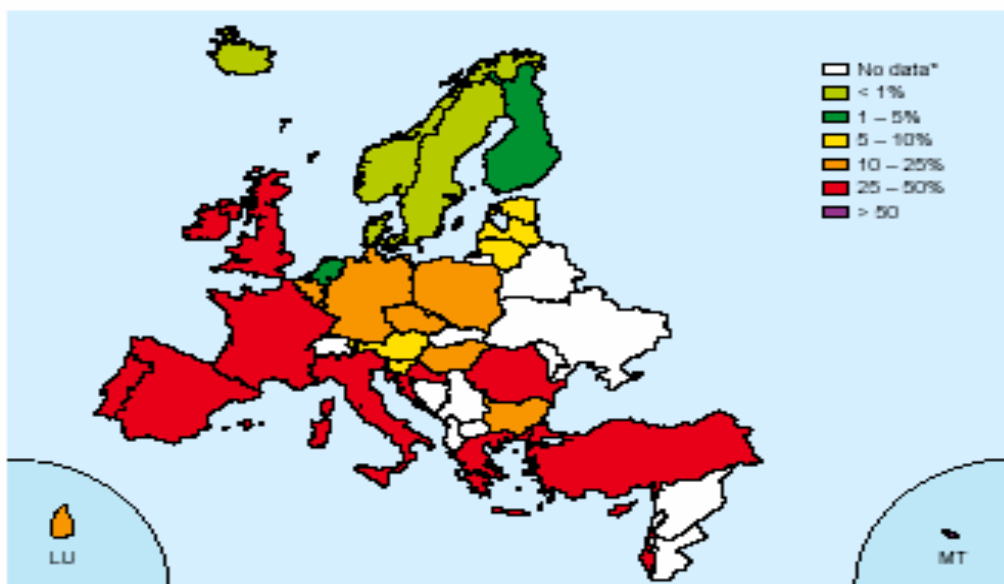
frequência de co-resistência às Quinolonas é vista principalmente em IACS provocadas por *Pseudomonas aeruginosa*, VRE, *S. aureus* e *Acinetobacter* spp., sendo este facto problemático, pois são microrganismos com elevada prevalência em meio hospitalar, especialmente em UCI. A disseminação de estirpes resistentes às Quinolonas pode ser devido à exposição a Quinolonas e selecção de espontânea de estirpes mutantes, ou por transmissão de clones resistentes em unidades de saúde. As implicações clínicas são significativas visto que a terapêutica empírica de IACS deixou de ser assegurada por Quinolonas de modo isolado, devido às elevadas taxas de resistências e co-resistência, como o observado em MRSA e VRE.

A utilização de Carbapenemes, introduzidos no final dos anos 80, tem sido crucial e de elevada actividade e eficácia contra as bactérias Gram-positivo e negativo que provocam IACS com significado clínico elevado e resistentes a outros antibióticos. São estáveis às  $\beta$ -lactamases mais prevalentes, mas a partir de 1990 surgem resistências em *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii*. No entanto, actualmente a taxa de resistência ainda permanece reduzida, como demonstrado pelo estudo MYSTIC que mostra que a maior parte dos isolados bacterianos a nível mundial mantinham-se susceptíveis, inclusive em UCI na Europa, com taxas de sensibilidade na ordem dos 88,8-99,4% (47, 48).

#### 1.4. SITUAÇÃO EM PORTUGAL

Os poucos dados existentes sobre a realidade das IACS e resistência aos anti-microbianos em Portugal não são animadores.

Em 1992, o European Prevalence of Infection Study (EPIC) demonstrou que Portugal está entre os países europeus com maior prevalência de IACS adquiridas, especialmente por MRSA em UCI (23). Outro estudo realizado em 1994-95, observou ainda uma diminuição mais significativa de susceptibilidade aos anti-microbianos nas UCI portuguesas face às UCI belgas, francesas, espanholas e suecas (49). Em 2007, o último relatório do *European Antimicrobial Resistance Surveillance System* (EARSS) mostra a elevada taxa de prevalência de isolamentos de MRSA, especialmente no Sul e Centro da Europa (Figura 1.3.), sendo Portugal um dos países com as taxas mais elevadas (35).



**Figura 1.3.** Distribuição de estirpes invasivas *Staphylococcus aureus* meticilina-resistente em 2007. (Adaptado de *European Antimicrobial Resistance Surveillance System Annual Report 2007. The Netherlands, 2008*).

Para a vigilância epidemiológica das IACS, foi criado em 1999 o Programa Nacional de Controlo de Infecção (PNCI) cujos principais objectivos visam a vigilância epidemiológica, desenvolvimento de recomendações de boas práticas, formação e outras áreas em desenvolvimento (50). Actualmente, Portugal participa ainda no Projecto *Hospitals in Europe Link for Infection Control through Surveillance* (HELICS), que é uma iniciativa europeia para criação de redes de registo de Infecção Nosocomial nomeadamente em UCI e no doente cirúrgico, não existindo, porém, dados disponíveis acerca do panorama nacional nos relatórios anuais que vão surgindo.

Em Portugal, desde Janeiro de 2002 que é feita a vigilância epidemiológica das IACS da corrente sanguínea e, desde Janeiro de 2003 que começou oficialmente a vigilância de infecção nas UCI-Recém nascidos. Em 2004 foi iniciada a vigilância epidemiológica de IACS em cinco Unidades de Diálise piloto.

Em 2003, todos os hospitais públicos e alguns privados foram convidados a participar no Inquérito de Prevalência de Infecção Nosocomial de Âmbito Nacional, no qual o resultado global deriva de inquéritos feitos pelas CCI de cada hospital participante, devendo ser realizado de 5 em 5 anos. Neste inquérito, são calculadas a taxa de prevalência das IACS mais comuns nos vários serviços de internamento, a taxa de prevalência de infecções nosocomiais relacionada com dispositivos médicos e o índice de exposição ao factor de risco (18).



## **1.5. O CONTROLO DAS INFECÇÕES ASSOCIADAS AOS CUIDADOS DE SAÚDE EM MEIO HOSPITALAR**

No início dos anos 70, um importante estudo efectuado numa amostra representativa dos hospitais dos Estados Unidos (SENIC) veio demonstrar que, com programas de vigilância e controlo de infecção adequados, cerca de um terço das IACS poderiam ser evitadas. Segundo os autores, um programa de controlo de infecção adequado deveria incluir um médico com treino em controlo de infecção e também um enfermeiro para cada 250 camas (51).

Em Portugal, através de um Despacho da Direcção Geral de Saúde, a criação de CCI em todas as unidades hospitalares foi legalmente obrigatória desde 1996, segundo o qual estas comissões devem integrar um microbiologista, um infecciólogista, um clínico da área médica e também da área cirúrgica, um epidemiologista e um enfermeiro a tempo integral. As CCI têm como função propor medidas locais mais adequadas, colaborar na sua implementação e monitorizar o seu cumprimento. Na realidade, em Portugal verificou-se em um inquérito realizado em 1999 que apenas 53% dos hospitais possuíam um enfermeiro de controlo de infecção a tempo inteiro e que desses, apenas três hospitais tinham dois enfermeiros a tempo inteiro (52, 53).

No Hospital Fernando Fonseca (HFF), que é um hospital com cerca de 800 camas, existem duas enfermeiras dedicadas a tempo inteiro à CCI. As enfermeiras da CCI recebem do Laboratório de Microbiologia os resultados bacteriológicos referentes ao isolamento de microrganismos com particular interesse epidemiológico, como é o caso das bactérias multi-resistentes

(MRSA, *Enterococcus* spp. e *Acinetobacter* spp). Ao tomar conhecimento desta situação, é feito um contacto com o serviço clínico onde foi detectado o isolamento a fim de alertar o pessoal de saúde para os riscos de transmissão e colaborar para as medidas a implementar. Periodicamente, são feitas auditorias aos vários serviços, de modo a serem averiguadas se as normas de controlo de infecção se mantêm em funcionamento contínuo e serem detectadas áreas a melhorar em cada serviço. Periodicamente, são feitas reuniões entre os membros da CCI.

Sendo que a transmissão dos microrganismos multi-resistentes é feita essencialmente por contacto, através das mãos do pessoal de saúde ou através de materiais contaminados, é fundamental que as precauções a tomar visem a prevenção e interrupção dessa transmissão a outros doentes internados no mesmo serviço. São elas:

**Isolamento** – O isolamento físico dos doentes em quarto individual perante um resultado microbiológico positivo não é obrigatório, mas é recomendado sempre que possível a fim de facilitar a adesão aos procedimentos correctos. Deve limitar-se o número de pessoal que presta cuidados a estes doentes, a fim de diminuir as probabilidades de transmissão das bactérias a outros doentes.

**Lavagem/desinfecção das mãos** – As mãos são o principal veículo de transmissão da infecção hospitalar. A sua correcta descontaminação de doente para doente é essencial e constitui a principal medida de controlo da infecção.

Ela deve ser efectuada sempre, e não só apenas quando se trata de doentes reconhecidamente infectados ou colonizados. De facto, muitas vezes os doentes encontram-se colonizados sem haver conhecimento dessa colonização. A fricção das mãos com soluto alcoólico e emoliente, é um método que, em muitos casos, pode substituir com vantagem a lavagem das mãos, desde que não se encontrem conspurcadas com matéria orgânica. É um método rápido, bem tolerado pela pele e mais bem aceite pelos profissionais de saúde.

**Descontaminação do material/equipamento** – Todo o material ou equipamento que se destina a ser utilizado nos doentes, deve estar livre de microrganismos, de acordo com o grau de risco que representa. A escolha do tipo de descontaminação (lavagem, desinfecção ou esterilização) deve basear-se na utilização que vai ser dada a esse material ou equipamento, e não à utilização a que ele foi submetido anteriormente, independentemente de ter sido utilizado ou não num doente infectado/colonizado com uma estirpe multi-resistente.

**Uso de barreiras de protecção** – Destinam-se a proteger o pessoal de saúde dos microrganismos presentes no doente ao qual se prestam cuidados de saúde. Se a transmissão for feita por contacto, é necessário proteger a pele, mucosas e roupa do pessoal dos microrganismos que estão em maior número nos fluidos orgânicos, secreções e excreções, impedindo ao mesmo tempo que o pessoal contaminado transmita essa contaminação a outro (s) doente (s). As

luvas, batas ou aventais são exemplos de barreiras de protecção que, quando mal utilizadas, representam um risco acrescido de transmissão. As luvas, por exemplo, são muitas vezes colocadas com o intuito de proteger quem as coloca, mas esquecendo o seu objectivo principal, que é proteger o doente. Com efeito, é frequente observar a utilização das mesmas luvas em vários doentes. O mesmo acontece com batas ou aventais que, muitas vezes, são colocados para proteger a roupa do prestador de cuidados de saúde e que são utilizados em vários doentes simultaneamente (54-56).

## **1.6. O FUTURO DA RESISTÊNCIA AOS ANTI-MICROBIANOS EM UCI**

Várias estratégias têm sido propostas para a prevenção e controlo da emergência e disseminação de microrganismos resistentes aos antibióticos em hospitais. Estas são baseadas principalmente na minimização da transmissão de microrganismos resistentes entre doentes, através de medidas efectivas de controlo de infecção e de prevenção, mas também na administração do anti-microbiano apropriado, na dose correcta, à hora correcta e com a duração correcta.

A optimização do uso de antibióticos em Cuidados Intensivos, permite que o *outcome* dos doentes possa ser melhorado, providencia a administração inicial de antibióticos adequada e é minimiza a probabilidade do desenvolvimento de mais resistências. Os profissionais de saúde, em especial os clínicos, devem assegurar que a administração dos anti-microbianos é

ajustada à patologia do doente, que a dosagem e posologia são as adequadas, monitorizar os níveis plasmáticos terapêuticos e evitar interações medicamentosas danosas. Estes são os requisitos mínimos que devem ser assegurados, pelo que o seu incumprimento levará a concentrações sub-terapêuticas no sangue, incrementando as possibilidades de falência da terapêutica instituída, resistência anti-microbiana e toxicidade no doente. Assim, para além destas premissas mínimas, outras estratégias podem ser utilizadas para otimizar a terapêutica anti-microbiana em UCI:

- **Recomendações/Protocolos:** a utilização de protocolos terapêuticos evita a administração desnecessária de anti-microbianos e aumenta a eficácia terapêutica. No entanto, nem sempre vão de encontro à realidade da unidade em causa e/ou às necessidades de doentes específicos, pelo que o tratamento é guiado, muitas vezes, tendo em conta as características do doente e a experiência do clínico. Assim, o desenvolvimento de orientações terapêuticas locais tem mais probabilidade de ser bem aceite e sucedido. Alguns estudos têm demonstrado que a tecnologia informática pode ser benéfica neste âmbito, com a utilização de alertas em processos clínicos já informatizados no que diz respeito a dosagens tóxicas, posologias inadequadas, alergias a certos antibióticos e duração da antibioticoterapia (57). Em alguns casos, permite inclusive a introdução de dados relativos à evolução do padrão de susceptibilidade aos anti-microbianos dos microrganismos isolados localmente, facilitando a escolha empírica do anti-microbiano mais adequado, contribuindo

para a diminuição do número de efeitos adversos e custos associados aos agentes anti-microbianos (58);

- **Restrição do Formulário Hospitalar:** a restrição do uso de certos antibióticos mostrou reduzir despesas hospitalares e reacções adversas aos antibióticos restritos que, normalmente, têm um espectro de acção alargado (exemplo: Carbapenemes), elevada toxicidade (exemplo: Aminoglicosidos) e/ou elevada tendência para resistência (exemplo: Quinolonas). No entanto, esta restrição pode promover resistência a outros anti-microbianos alternativos não restritos que passam a ser mais usados, sendo ainda uma medida controversa. No entanto, tem mostrado bons resultados em controlo de surtos epidémicos, em conjunto com medidas de controlo de infecção e educação de prescrição de antibioticoterapia (59, 60);

- **Adequação/alteração do anti-microbiano de acordo com o resultado do teste de susceptibilidade aos antibióticos:** a resistência aos antibióticos veio contribuir para o aumento da administração de terapêutica anti-microbiana empírica inadequada, nomeadamente em infecções graves e, possivelmente, para um aumento da morbilidade e mortalidade dos doentes (61-63). A terapêutica empírica inadequada é normalmente definida como a ausência de anti-microbianos em curso que cobre o microrganismo isolado (exemplo: a ausência de terapêutica anti-fúngica em infecções por *Candida albicans*) ou a administração de anti-microbianos cujo microrganismo isolado responsável pela infecção é resistente (exemplo: tratamento empírico com Meropenem de uma pneumonia subsequente atribuída a *Pseudomonas aeruginosa* resistente

a Meropenem). Assim, os clínicos devem tomar atitudes no intuito de estratificarem o risco aos doentes com maior risco de contraírem IACS por microrganismos resistentes. Esses factores de risco são: tratamento prévio com antibioticoterapia durante o internamento, tempo de internamento prolongado e presença de dispositivos invasivos. Os doentes que apresentarem maior risco devem ser tratados inicialmente com uma associação de anti-microbianos com espectro de acção para os microrganismos mais frequentemente isolados na UCI local, devendo ser ajustado de acordo com o resultado do isolamento e com a evolução clínica do doente;

- **Alterações planeadas na antibioticoterapia, rotação de antibióticos e selecção de antibióticos por serviço**, são outras medidas estudadas e já testadas, mas que ainda mostraram resultados contraditórios, pouco satisfatórios e controversos em Cuidados Intensivos.

Tanto as políticas de optimização do uso de anti-microbianos, bem como as medidas de controlo da infecção, são difíceis de implementar e mais difíceis ainda de ser monitorizadas, daí o desenvolvimento de resistência e a transmissão dos microrganismos resistentes de uns doentes para outros ser frequente. É necessário que as CCI tenham meios humanos e materiais para desenvolver estratégias agressivas e eficazes, sendo também importante que a sensibilização para a prevenção das IACS se inicie logo nas faculdades e escolas que formam todos os profissionais de saúde

## 2. OBJECTIVOS

O presente estudo tem como objectivos principais a vigilância das Infecções Associadas aos Cuidados de Saúde (IACS) e o uso racional de anti-microbianos em meio hospitalar. Com este estudo, é esperado contribuir para o melhor conhecimento da realidade destas infecções e seu tratamento em Portugal e, de algum modo, contribuir para a diminuição deste problema tão frequente e real na maioria dos hospitais no mundo. Nesse sentido, foram definidos os seguintes objectivos específicos:

- Estudar e caracterizar as IACS detectadas em duas UCI;
- Estudar a utilização de anti-microbianos nas UCI em estudo;
- Avaliar a adequação entre o consumo de anti-microbianos e a prevalência de estirpes multi-resistentes isoladas nas IACS detectadas;
- Avaliar o impacto das IACS detectadas no custo da terapêutica anti-microbiana e no tempo de internamento;
- Estudar o impacto e a relação da ocorrência das IACS detectadas com outras variáveis do estudo, nomeadamente a idade, o número de internamentos anteriores, a adequação da terapêutica empírica anti-microbiana, mortalidade, entre outras.



### **3. MATERIAIS E MÉTODOS**

#### **3.1. TIPO DE ESTUDO**

A fim de serem alcançados os objectivos propostos foi efectuado um estudo observacional, não-randomizado e descritivo com orientação cronológica transversal prospectiva.

#### **3.2. POPULAÇÃO ESTUDADA E LOCAL**

A população alvo considerada para a realização deste estudo foi constituída por todos os doentes internados em duas UCI do Hospital Fernando Fonseca (HFF), na Amadora. É um Hospital Distrital de valências básicas e intermédias de nível dois. Como serviços clínicos participantes no estudo, foram escolhidas duas Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), a Unidade de Cuidados Intensivos Polivalentes (UCIP) e a Unidade de Cuidados Intensivos Cirúrgicos Especiais (UCICRE). A UCIP é constituída por 10 camas e presta cuidados de saúde diferenciados a doentes críticos, de médio e alto risco, com necessidade de tratamento e monitorização intensiva, tais como ventiloterapia. Integrada nesta unidade, existe ainda uma unidade de alta dependência com quatro camas adicionais destinadas a doentes com acidentes vasculares cerebrais. A UCICRE é uma unidade com seis camas, sendo duas de isolamento, e presta cuidados de saúde diferenciados a doentes críticos de médio e alto risco submetidos a cirurgia prévia, habitualmente com necessidade de ventilação artificial.

### **3.2.1. Amostra**

A amostra do estudo foi constituída por todos os doentes que cumpriam os critérios de inclusão definidos e que se encontravam internados de 1 de Janeiro de 2008 a 30 de Junho de 2008 inclusive (período de 182 dias) nos serviços clínicos UCIP e UCICRE. Estes serviços foram escolhidos pelo tipo de doentes que acolhe, nomeadamente devido à severidade da sua patologia e ao seu estado crítico, mas também pelos procedimentos invasivos que estes doentes necessitam, representando os serviços hospitalares com as maiores taxas de incidência e prevalência de IACS.

#### **3.2.1.1.- Critérios de inclusão**

Os critérios de inclusão definidos para o estudo foram:

- Doentes com tempo de internamento nas UCI em estudo superior a 48 horas;
- Doentes com prescrição médica de anti-microbianos nas UCI em estudo;

#### **3.2.1.2.- Critérios de exclusão**

Os critérios de não inclusão no estudo foram:

- Idade inferior a 18 anos;
- Doentes com tempo de internamento inferior a 48 horas nas UCI em estudo;

- Doentes internados sem prescrição médica de anti-microbianos;
- Doentes sem pedido de colheita de produto biológico para isolamento microbiológico durante o período de internamento nas UCI em estudo;
- Doentes cuja infecção adquirida nas UCI em estudo foi detectada após a transferência/ alta para outro serviço clínico ou para o exterior do hospital;
- Doentes cuja infecção adquirida nos serviços em estudo tenha sido detectada após a alta e que tenham sido re-admitidos nos serviços em estudo, por ser difícil a distinção entre infecções adquiridas dentro e fora do hospital no período pós-alta.

#### **3.2.1.3. Definição de caso de Infecção Associada aos Cuidados de saúde**

Neste estudo, e para garantir a homogeneidade e coerência do diagnóstico de IACS, foi utilizada a definição do NNIS (6). A definição e diagnóstico de IACS abrange vários critérios clínicos para além da confirmação laboratorial (tais como presença de febre, leucocitose, entre outros). No entanto, neste estudo o critério de detecção da infecção utilizado foi exclusivamente o isolamento microbiológico positivo com data de colheita 48 horas após a data de internamento nas UCI em estudo. Esta informação está registada na base de dados do laboratório de microbiologia do HFF disponível na rede informática do hospital. Após reunir os dois critérios de inclusão definidos, o doente foi incluído no estudo, sendo o seu perfil de isolamentos microbiológicos consultados informaticamente de modo prospectivo, três vezes

por semana até à data de saída do doente do serviço em estudo. Esta base de dados forneceu também informação sobre os microrganismos isolados em cada infecção confirmada, bem como o seu padrão de sensibilidade *in vitro* aos anti-microbianos, descrito nos relatórios clínicos fornecidos aos médicos.

Os vários tipos de IACS detectados foram classificados segundo o local anatómico baseados nas definições do CDC (13; 14; 15).

### **3.3. RECOLHA DE INFORMAÇÃO**

A informação sobre a terapêutica anti-microbiana prescrita foi recolhida nos Serviços Farmacêuticos através da prescrição médica presente no programa de prescrição on-line implementado no HFF em 2007 (Hosix, versão 7.0). Após a inclusão dos doentes no estudo, foi seguido prospectivamente o seu perfil farmacoterapêutico, no que diz respeito à terapêutica anti-microbiana, três vezes por semana até à data de saída do doente do serviço. A consulta do programa informático de admissão de doentes permitiu a recolha de dados administrativos (data de internamento, transferências entre serviços, altas, óbitos, entre outros). Sempre que necessário foram contactados médicos, enfermeiros ou secretários de unidade dos serviços em questão.

Foi elaborado um formulário que reuniu as variáveis necessárias para atingir os objectivos definidos e que serviu para registo de toda a informação recolhida (Anexo 2). As variáveis constantes do formulário foram: data de internamento, número de identificação do documento, número de processo no HFF, sexo, idade, serviço, proveniência do doente, diagnóstico, número de internamentos anteriores no HFF, data de alta, tipo de saída/alta do serviço, anti-microbianos prescritos e datas de prescrição, duração da terapêutica anti-microbiana (dias), existência de isolamento microbiológico (Sim/Não), data do isolamento, IACS confirmada (Sim/Não), microrganismos isolados, tipo e local de IACS, terapêutica anti-microbiana empírica de acordo com o TSA (Sim/Não) e custo da terapêutica anti-microbiana.

O custo da terapêutica anti-microbiana prescrita foi fornecido pelo relatório do perfil farmacoterapêutico do doente após a sua saída do serviço em estudo, fornecido pelo programa informático dos Serviços Farmacêuticos (Hosix, versão 7.0), que inclui a duração do tratamento, unidades consumidas e custo da terapêutica, em euros.

De modo a prevenir lapsos e perdas de informação dos doentes que cumpriam os critérios de inclusão definidos, mensalmente foi consultada a listagem com o total de doentes admitidos nas UCI em estudo, fornecida pelo Departamento de Estatística do Hospital e que incluía vários dados, tais como data de internamento, data de saída e tempo de internamento nas UCI em estudo.

### **3.4. METODOLOGIA E RECOLHA DE DADOS**

#### **3.4.1. Fase pré-recolha de dados oficiais:**

##### **3.4.1.1. Estudo-piloto de elaboração do instrumento de recolha de dados (formulário)**

Foi elaborado um formulário de recolha de dados para ser testado durante duas semanas na UCIP, antes do início do período do estudo, de maneira a ser verificada a funcionalidade e viabilidade do mesmo na recolha mais correcta e rigorosa da informação necessária para o estudo definitivo. Adicionalmente, este estudo-piloto permitiu a aferição do método de selecção dos casos e detecção de infecção a partir de um algoritmo de decisão criado para o efeito. Adicionalmente, o estudo-piloto permitiu verificar se todas as variáveis necessárias tinham sido incluídas e se era necessário envolver mais algum recurso no projecto. Foi também objectivo deste pequeno estudo estimar a provável dimensão da amostra no tempo previsto para a recolha de dados do estudo definitivo.

Em consequência deste estudo, a investigadora re-organizou algumas variáveis no formulário de recolha de dados, retirou algumas variáveis cuja obtenção seria morosa e não essencial ao objectivo principal do trabalho e introduziu mais variáveis que permitiram a recolha e organização dos dados de modo mais funcional e organizado.

### **3.4.2. Variáveis estudadas:**

As variáveis definidas para atingir os objectivos definidos do estudo foram:

Administrativas: número de processo do HFF, data de admissão, data de transferência/alta/óbito, tempo de internamento, número de internamentos, internamento inferior a 30 dias no HFF; custo da terapêutica anti-microbiana;

Demográficas: sexo, idade, proveniência;

Clínicas: diagnóstico clínico confirmado laboratorialmente de infecção, Classificação da infecção como IACS, tipo e local de infecção IACS, anti-microbianos prescritos, duração da terapêutica anti-microbiana prescrita e adequação da terapêutica empírica ao perfil de susceptibilidade *in vitro* do(s) microrganismo(s) isolado(s) na IACS.

### **3.4.3. Fase de recolha de dados e definição de variáveis:**

A selecção dos doentes para o estudo incluía tempo de internamento nas UCI em estudo superior a 48 horas e prescrição médica de anti-microbianos. Assim, a prescrição de anti-microbianos foi detectada a partir da prescrição médica on-line que coloca a hipótese provável de existência de infecção. A partir daqui fez-se o seguimento do doente em causa através dos dados da prescrição e das aplicações informáticas de Gestão de Doentes e dos Serviços Farmacêuticos para verificar a data de admissão hospitalar, transferências entre serviços, proveniência do doente, internamentos anteriores

no hospital, sexo e idade do doente. Em caso de informação dúbia ou insuficiente recorreu-se ao processo clínico, aos secretários de unidade, médicos e/ou enfermeiros do serviço.

A decisão de se estar ou não perante uma infecção foi tomada com base em diferentes parâmetros, tais como o tempo de internamento nas UCI em estudo, data de colheita e resultado do teste de isolamento microbiológico. Assim, se um doente tinha um resultado de isolamento microbiológico positivo pedido 48 horas após a data de internamento, este isolamento foi definido como IACS confirmada.

A metodologia de decisão na selecção dos casos e detecção da infecção está representada no algoritmo na Figura 3.1. representado mais adiante no ponto 3.4.2.1.

A variável terapêutica anti-microbiana empírica foi classificada como não adequada se os doentes incluídos no estudo tivessem prescrição médica de um anti-microbiano e que incluíssem os seguintes critérios: se até 24 horas após o resultado positivo de uma cultura o doente não tivesse prescrição médica de terapêutica anti-microbiana, se o anti-microbiano em curso não cobrisse o espectro de actividade contra o microrganismo isolado ou se o microrganismo isolado demonstrasse resistência *in vitro* ao anti-microbiano em curso.

O tempo de internamento foi definido como o número de dias de permanência nas UCI em estudo, tendo sido obtido para cada doente através da subtracção da data de alta e a data de admissão nas UCI em estudo.

Os dados sobre o perfil de resistência *in vitro* aos anti-bacterianos das bactérias isoladas foram retirados através dos relatórios clínicos fornecidos aos

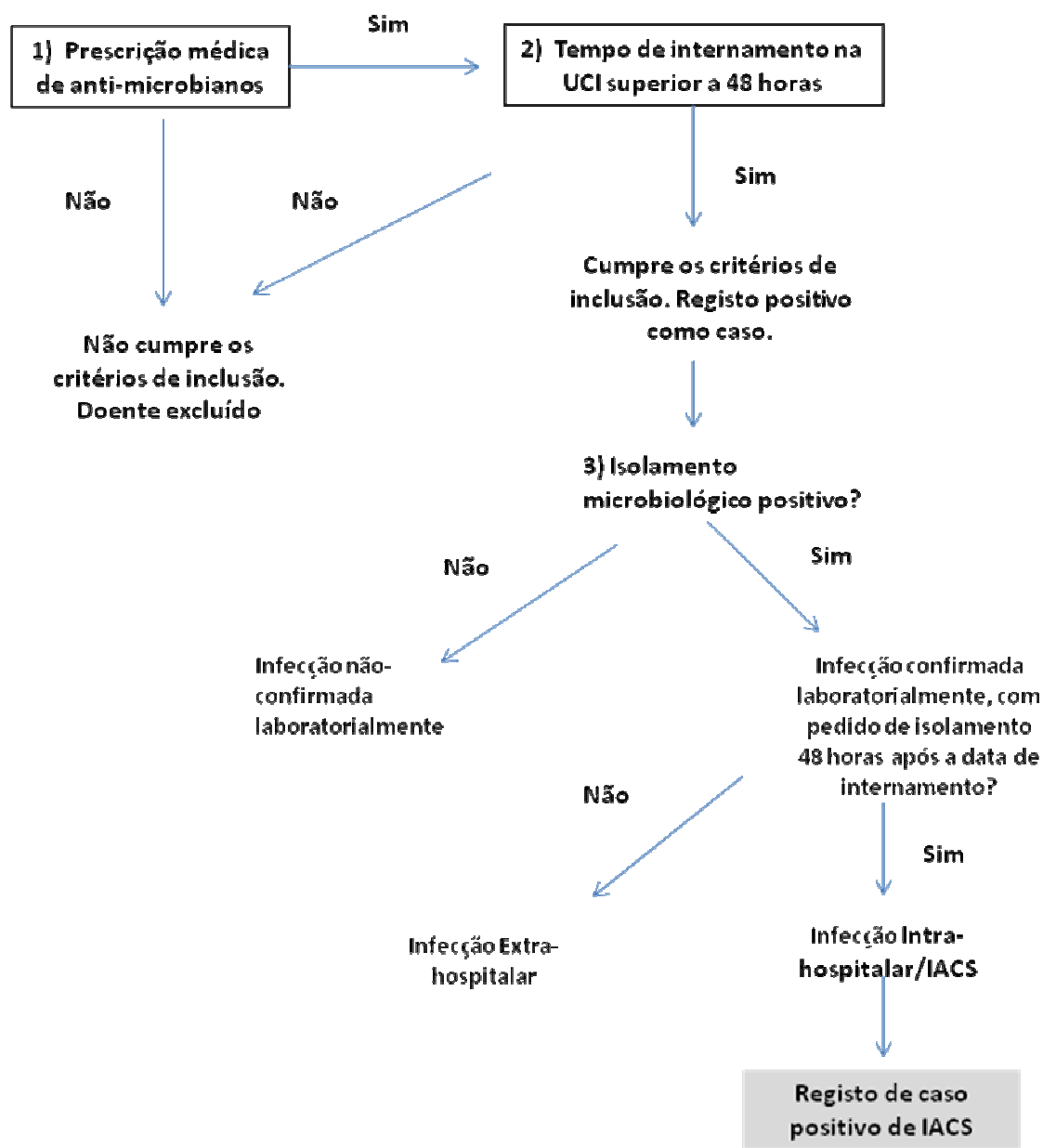


médicos pelo laboratório, nos quais constam os microrganismos isolados, produto e local de isolamento e resultados do teste de sensibilidade *in vitro* aos anti-bacterianos. Os isolados que apresentavam resistência ou susceptibilidade intermédia a cada um dos anti-bacterianos mencionados no relatório clínico foram classificados como resistentes.

A percentagem de resistência *in vitro* aos anti-bacterianos foi feita para cada microrganismo isolado e calculada através da divisão do número de isolados resistentes ao antibiótico pelo número total de isolados de cada bactéria, sendo esta divisão multiplicada por 100.

Para ser feita a avaliação da relação entre o consumo de anti-microbianos e a ocorrência de infecções com bactérias multi-resistentes nas UCI em estudo, foi feito um estudo observacional, de carácter prospectivo e orientação longitudinal ao longo dos meses do estudo (de Janeiro a Junho de 2008). Os dados sobre o consumo dos anti-bacterianos foram obtidos através do programa informático Hosix versão 7.0 dos Serviços Farmacêuticos do HFF, correspondendo ao número de unidades de anti-bacterianos enviados para os serviços em estudo. Os dados relativos ao número de bactérias resistentes *in vitro* isoladas mensalmente foram obtidos prospectivamente a partir da base de dados informática on-line do laboratório de microbiologia do HFF, bem como o seu perfil de resistência *in vitro* aos anti-bacterianos.

### 3.4.2.1. Algoritmo de decisão



**Figura 3.1.** Algoritmo de decisão criado para a selecção de cada doente internado nas UCI em estudo, com base num raciocínio pré-definido aqui ilustrado.

### **3.5. TRATAMENTO DE DADOS E ANÁLISE ESTATÍSTICA**

A informação recolhida foi codificada e introduzida numa base de dados construída para o efeito em software estatístico, *Statistical Package for Social Science* (SPSS), versão 16.0 para Windows (SPSS Inc., EUA).

Os gráficos representativos de alguns resultados foram elaborados através do software Microsoft Excel 2007 (Microsoft).

A análise estatística consistiu na análise exploratória dos dados recolhidos através de tabelas de frequências e percentagens. Posteriormente, fez-se uma análise estratificada, sendo a associação entre as variáveis analisadas aferidas pelos testes coeficiente de Pearson, t-Student e teste de Qui-quadrado. A intensidade de associação foi avaliada pelo cálculo da significância e respectivos intervalos de confiança (IC), sendo expressos em média  $\pm$  desvio padrão, ou em número de casos, e percentagem. As associações entre duas variáveis foram efectuadas pelos testes do desvio-padrão ou Qui-quadrado, tendo sido baseada a regra de decisão para todos os testes no nível de significância de 5% (IC=95%).

### **3.6. CONSENTIMENTO HOSPITALAR**

Na fase inicial do trabalho, foi elaborado um protocolo que foi enviado, juntamente com um pedido de parecer, à Comissão de Ética e ao Conselho de Administração do HFF a fim de se obter a permissão para realização do estudo, de acordo com a declaração de Helsínquia.

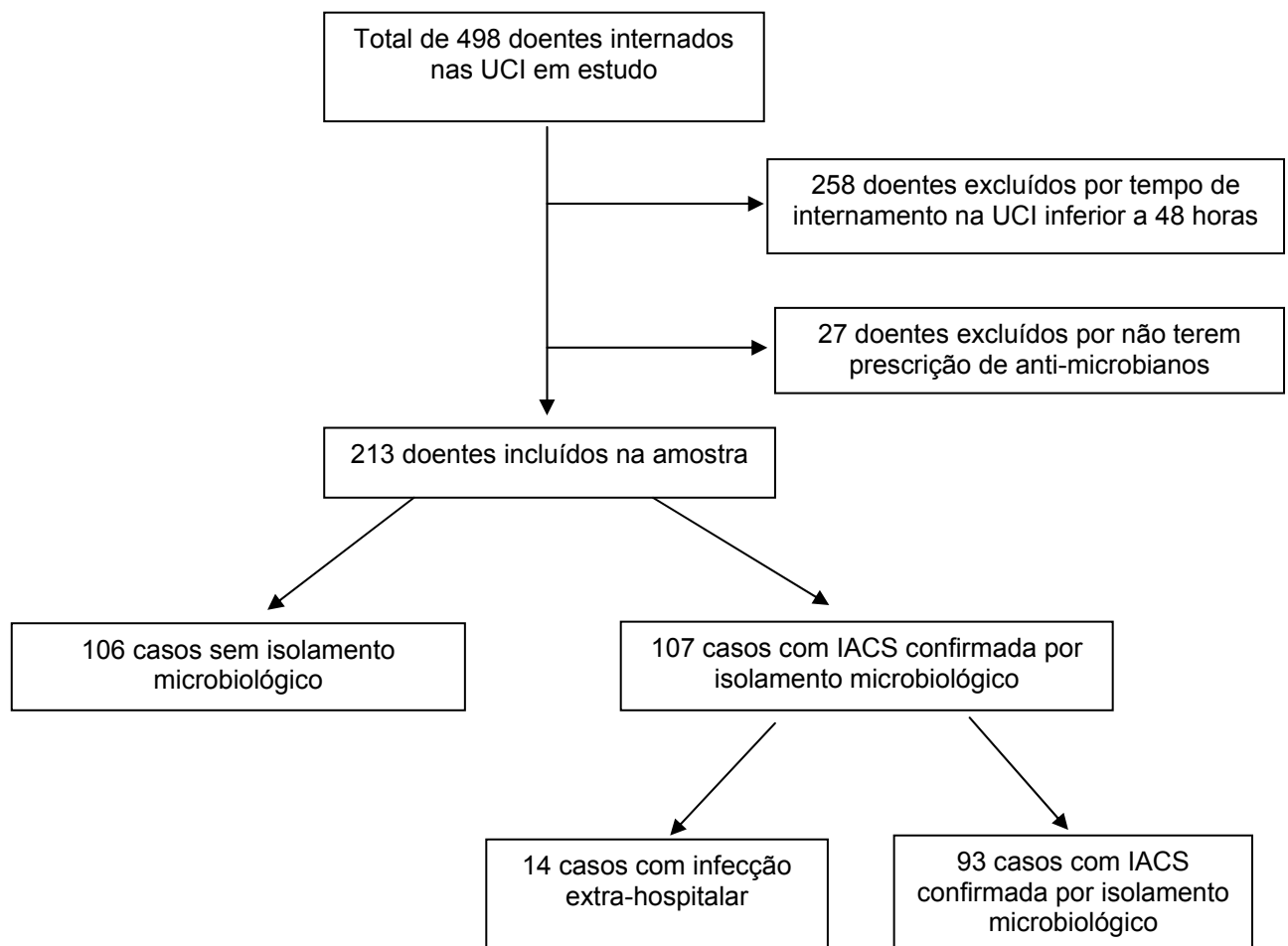
No protocolo constava uma breve introdução ao estudo com o enquadramento do problema, os objectivos do trabalho, a metodologia a desenvolver, os materiais necessários para a sua execução e os resultados esperados (Anexo 3).

A autorização por parte da Administração do Hospital (Anexo 3) permitiu a permanência da investigadora nos serviços clínicos durante o período de recolha de dados para a consulta dos processos clínicos dos doentes, quando necessário. Adicionalmente, foi requerida a confidencialidade dos doentes quando foi criada a base de dados dos doentes incluídos no estudo.

## 4. RESULTADOS

### 4.1. A AMOSTRA

O número total de doentes internados nas UCI em estudo foi 498 doentes. Deste total, 213 doentes foram incluídos no estudo de acordo com os critérios de inclusão. Foram excluídos 258 casos por terem um tempo de internamento nas UCI em estudo inferior a 48 horas e 27 doentes por não terem tido prescrição médica de anti-microbiano durante o tempo de internamento nas unidades em estudo. (Figura 4.1.)



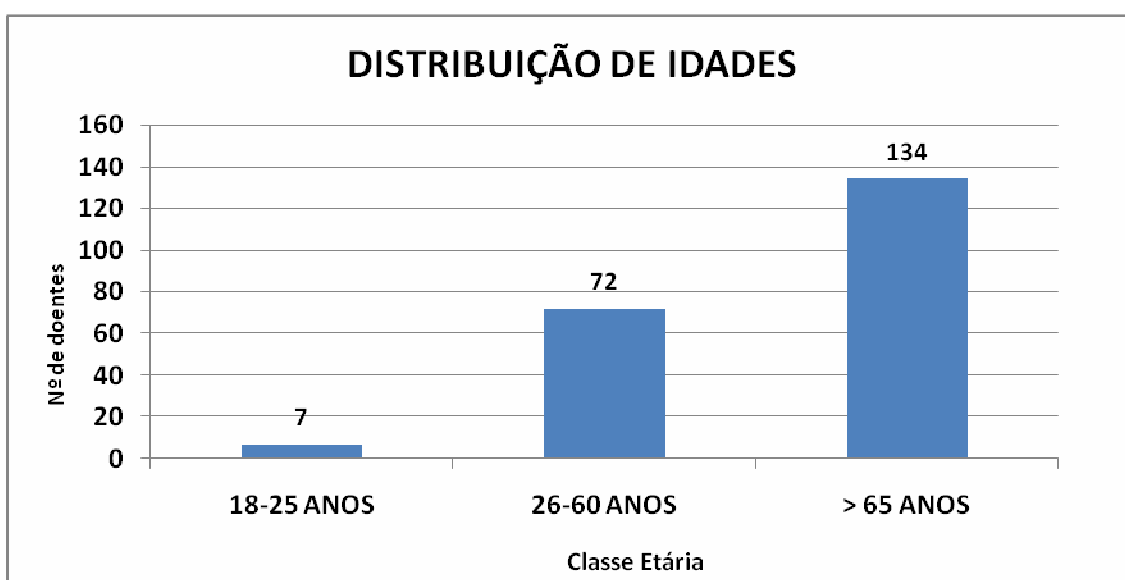
**Figura 4.1.** Esquema representativo da selecção da amostra final (n=213 casos), com a referência aos casos excluídos por não cumprirem os critérios de inclusão.

A amostra final foi constituída por 213 casos que cumpriam os dois critérios de inclusão definidos. Nestes casos, 106 não tiveram isolamentos microbiológicos (resultados microbiológicos negativos) durante o período de internamento nas UCI em estudo. Nas 107 infecções confirmadas por isolamento microbiológico (50,2%), 14 foram classificadas como infecções extra-hospitalares (isolamento microbiológico até 48 horas após a data de internamento nas UCI em estudo) e 93 foram classificadas como casos de IACS confirmada e detectadas nas UCI em estudo (43,7%).

## 4.2. CARACTERIZAÇÃO DEMOGRÁFICA DA AMOSTRA

### 4.2.1. Idade

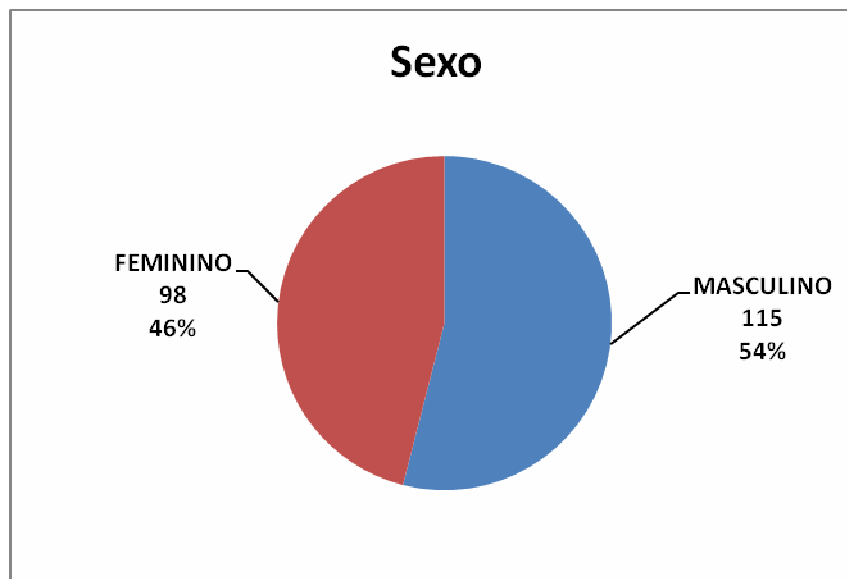
A média de idades da amostra total de doentes foi  $66,1 \pm 16,8$  anos, sendo que a maioria dos doentes incluídos no estudo tinha mais de 65 anos (62,9%) (Figura 4.2.).



**Figura 4.2.:** Distribuição da classe etária da amostra total (n=213);

#### 4.2.2. Sexo

Na figura 4.3., está representada a distribuição por sexo dos doentes incluídos no estudo. Verifica-se uma predominância do sexo masculino que representa 54% da amostra (n=115).



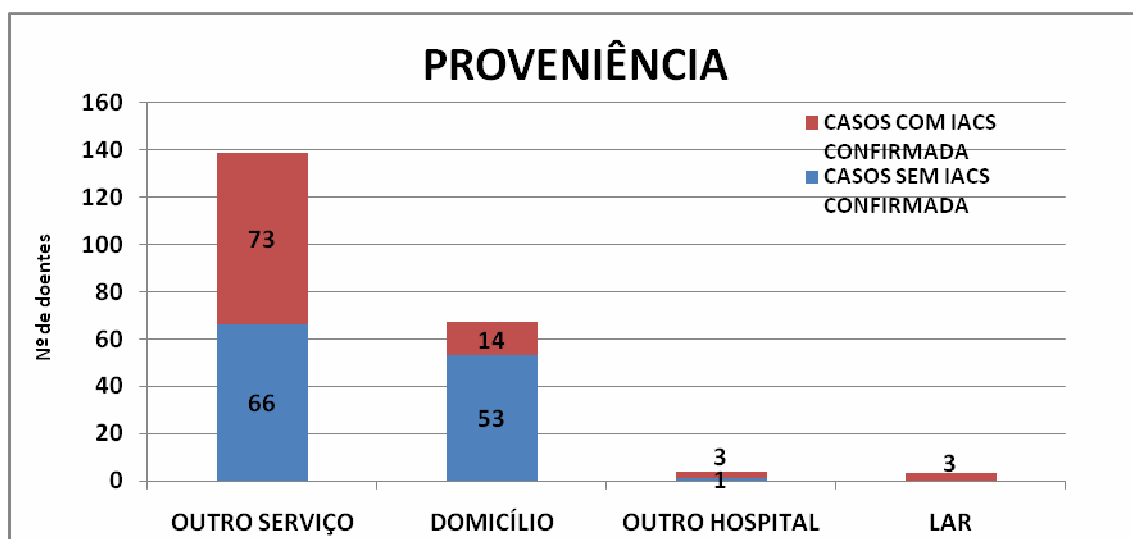
**Figura 4.3.:** Distribuição do sexo da amostra total (n=213).

Relativamente ao grupo dos 93 doentes com IACS confirmada, continua-se a verificar uma predominância ligeira do sexo masculino (51,6%).

### 4.3. CARACTERIZAÇÃO GERAL DA AMOSTRA

#### 4.3.1. Proveniência do doente

Foi verificado o tipo de proveniência do doente antes ser internado na UCI, sendo a maior parte dos doentes provenientes de outro serviço clínico do hospital (n=139; 65,3%). No grupo de doentes com IACS confirmada, a transferência de outro serviço continua a predominar ainda com mais expressão (n=73; 78,5%), relativamente aos doentes nos quais não foi detectada IACS (n=66; 55%). Seguidamente, a proveniência mais frequente foi o domicílio (n=67; 31,5%), inclusivamente no grupo de doentes com IACS confirmada (n=14; 15,1%) (Figura 4.4.).



**FIGURA 4.4.:** Distribuição da proveniência dos casos sem IACS confirmada e dos casos de IACS confirmadas (n=213).



#### 4.3.2. Tempo de internamento

O tempo de internamento médio dos doentes incluídos no estudo foi de  $15,6 \pm 16,9$  dias.

**Tabela II:** Comparação do tempo de internamento médio (dias) na UCI dos casos sem IACS confirmadas *versus* casos com IACS confirmada

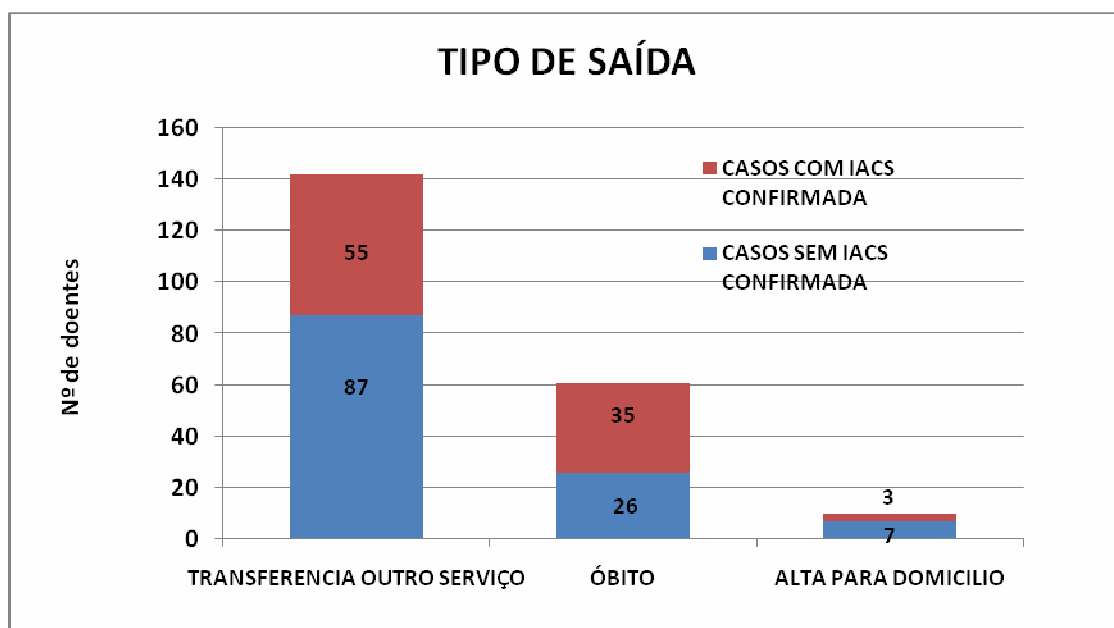
		Sem IACS	Com IACS	
		confirmada	confirmada	Total
Tempo	internamento			
médio (dias)		9,5	24,0	15,6
Nº doentes		120	93	213

De acordo com a Tabela II, relativamente ao grupo de doentes com IACS confirmada, o tempo de internamento na UCI foi de 24,0 dias, bastante mais elevado do que no grupo sem IACS confirmada (9,5 dias).

Cerca de 18,3% dos doentes da amostra total, tiveram pelo menos um internamento no mesmo hospital 30 dias antes do internamento na UCI.

### 4.3.3. Tipo de saída

Ao ser averiguado qual o tipo de saída mais frequente nos doentes incluídos no estudo, verificou-se que o predominante foi a transferência para outro serviço clínico (n=142; 66,7%), sendo igualmente o tipo de saída mais frequente nos doentes com IACS confirmada (n=55; 59%). Cerca de 28,6% (n=61) do total de doentes faleceram, sendo a taxa de mortalidade mais elevada no grupo de doentes que sofreram IACS confirmada 37,6 % (n=35) *versus* 21,7% nos doentes sem IACS confirmada. (Figura 4.5.).

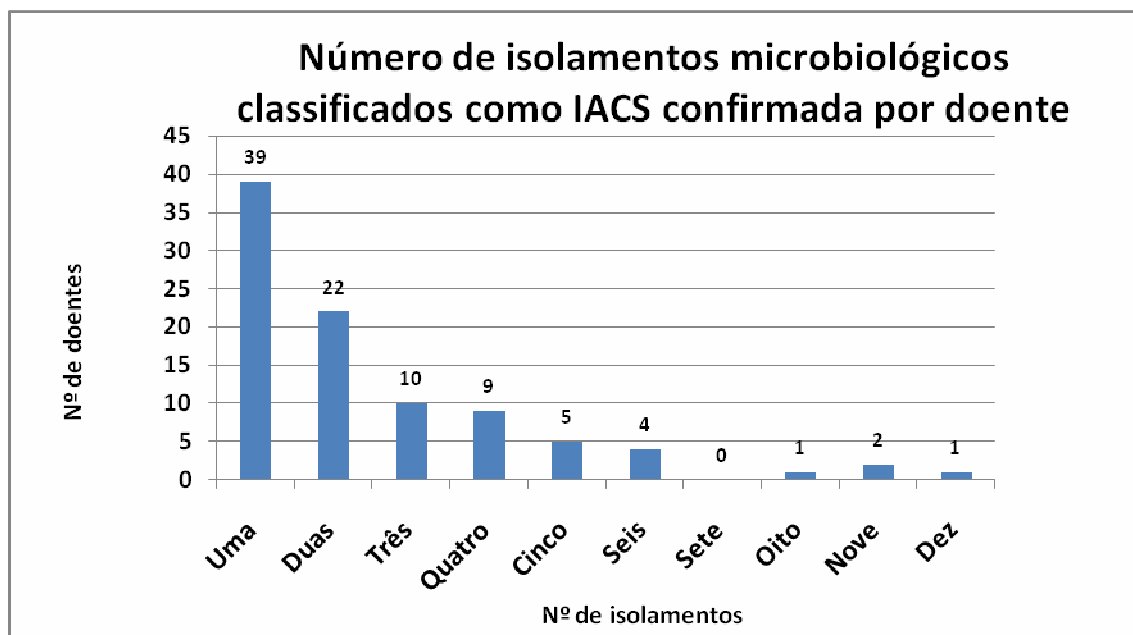


**Figura 4.5.:** Distribuição do tipo de saída dos casos sem IACS confirmada e com IACS confirmada por isolamento microbiológico (n=213).

#### 4.4. CARACTERIZAÇÃO DOS CASOS DE IACS CONFIRMADA E MICRORGANISMOS ISOLADOS

No total dos casos incluídos no estudo, foram detectados cerca de 93 doentes (43,7%) com pelo menos um isolamento microbiológico após 48 horas da data de internamento na UCI em estudo, tendo sido estes isolamentos classificados como IACS confirmadas.

No total, foram registados 234 isolamentos microbiológicos classificados como IACS, pelo que a taxa de incidência foi 46,99% (234 infecções/ 498 doentes internados no total). Adicionalmente, o número médio de IACS confirmadas por doente foi 2,52 infecções (n=93).



**Figura 4.6.:** Distribuição do número de IACS confirmadas por isolamento microbiológico por doente (n=93).

De acordo com a Figura 4.6., a maioria dos doentes (n=39 doentes;41,9%) sofreram apenas uma IACS confirmada, 22 doentes (23,7%) apresentaram duas infecções e 10 doentes (10,8%) apresentaram três infecções. Cerca de 58,1% dos doentes com IACS confirmadas sofreram pelo menos duas infecções (polimicrobianas) e um doente sofreu 10 IACS confirmadas durante o período de internamento.

Os tipos de IACS confirmadas estão referidas na Tabela III.

**Tabela III.** Distribuição do tipo de IACS confirmada, por local anatómico (NNIS).

<b>Tipo de IACS confirmadas</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>% acumulada</b>
Respiratória	76	32	32
Corrente Sanguínea	62	26	58
Tracto Urinário	48	21	79
Intra-abdominal	25	11	90
Ferida Cirúrgica	12	5	95
Outras	11	5	100
<b>Total</b>	<b>234</b>	<b>100,0</b>	<b>100</b>
Outras: infecções da boca, do tracto reprodutivo; n – número de casos; % - valor percentual.			

O tipo de IACS mais frequente foi a infecção respiratória (32%), seguida da infecção da corrente sanguínea (26%) e infecção do tracto urinário (21%).

Na tabela IV estão referidos os microrganismos isolados nas IACS confirmadas e detectadas nas UCI do estudo.

<b>Tabela IV:</b> Distribuição dos microrganismos isolados nas IACS confirmadas.		
	<b>n</b>	<b>%</b>
<i>Candida albicans</i>	45	19,2
<i>Staphylococcus aureus</i> metilina resistente	45	19,2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	33	14,1
<i>Escherichia coli</i>	20	8,5
<i>Enterococcus faecalis</i>	11	4,7
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	9	3,8
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> metilina resistente	9	3,8
<i>Enterococcus faecium</i>	8	3,4
<i>Acinetobacter baumannii</i>	6	2,6
<i>Proteus mirabilis</i>	6	2,6
<i>Enterobacter cloacae</i>	5	2,4
<i>Staphylococcus epidermidis</i> metilina resistente	5	2,4
<i>Staphylococcus aureus</i> metilina sensível	4	1,6
<i>Enterobacter aerogenes</i>	4	1,6
<i>Staphylococcus hominis</i> metilina resistente	4	1,7
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	3	1,2
<i>Candida glabrata</i>	3	1,2
<i>Morganella morganii</i>	3	1,2
<i>Klebsiella oxytoca</i>	2	0,9
<i>Serratia marcescens</i>	2	0,9
<i>Staphylococcus capitis</i> metilina resistente	2	0,9
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2	0,9
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	1	0,4
<i>Candida lusitanae</i>	1	0,4
<i>Neisseria meningitidis</i>	1	0,4
<b>Total</b>	<b>234</b>	<b>100%</b>

n – número de casos; % - valor percentual.

A tabela IV mostra que os microrganismos mais isolados nas IACS confirmadas foram *Candida albicans* (19,2%), *Staphylococcus aureus* metilina resistente (19,2%) e *Pseudomonas aeruginosa* (14,1%).

Cerca de 40,6% das IACS confirmadas foram provocadas por bactérias Gram-positivo, nas quais os microrganismos mais frequentemente isolados foram *Staphylococcus aureus* metilina resistente (19,2%), *Staphylococcus coagulase-negativo* (8,8%) e *Enterococcus* spp. (8,1%). Nas IACS confirmadas provocadas por bacilos Gram-negativo (38,5%), as bactérias mais prevalentes foram *Pseudomonas aeruginosa* (14,1%), *Escherichia coli* (8,5%), *Klebsiella* spp. (4,7%) e *Enterobacter* spp. (4%).

As infecções por *Candida* spp. representaram cerca de 20,9% das IACS confirmadas, sendo *Candida albicans* a espécie mais prevalente dentro das IACS fúngicas (91,8%).

A Tabela V mostra os microrganismos mais comuns isolados por local de isolamento nos quatro tipos de IACS confirmada mais frequentes, nomeadamente nas infecções respiratórias, infecções da corrente sanguínea, infecções do tracto urinário que, na globalidade, representaram 90% das IACS confirmadas.

**Tabela V:** Distribuição da percentagem de isolamentos por tipo de IACS confirmada (%), segundo o local anatómico (NNIS).

	Infecção		Infecção do	Infecção
	Respiratória	Infecção da corrente	Tracto	Intra-
	(n=76)	sanguínea (n=62)	Urinário	abdominal
	(n=76)	(n=62)	(n=48)	(n=25)
<b>Gram-positivo</b>				
<i>Staphylococcus aureus</i> meticilina resistente	30,3	19,4	-	20,0
<i>Staphylococcus aureus</i> meticilina sensível	3,9	1,6	-	-
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> meticilina resistente	-	14,5	-	-
<i>Staphylococcus epidermidis</i> meticilina resistente	-	8,1	-	-
<i>Staphylococcus hominis</i> meticilina resistente	-	6,5	-	-
<i>Staphylococcus capitis</i> meticilina resistente	-	3,2	-	-
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	-	3,2	-	-
<i>Enterococcus faecalis</i>	2,6	4,8	4,1	8,0
<i>Enterococcus faecium</i>	-	4,8	-	12,0
<b>Gram-negativo</b>				
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	22,4	12,9	10,4	4,0
<i>Acinetobacter baumannii</i>	6,6	-	-	-
<i>Enterobacter cloacae</i>	5,3	-	-	-
<i>Enterobacter aerogenes</i>	2,6	3,2	-	-
<i>Escherichia coli</i>	2,6	3,2	16,7	24,0
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1,3	-	2,1	-
<i>Neisseria meningitidis</i>	1,3	-	-	-
<i>Proteus mirabilis</i>	1,3	-	6,3	4,0
<i>Klebsiella</i> sp	1,3	6,5	10,4	4,0
<i>Morganella morganii</i>	-	-	4,2	4,0
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	-	1,6	-	-
<i>Serratia marcescens</i>	-	-	-	8,0
<b>Outros</b>				
<i>Candida albicans</i>	17,1	3,2	45,8	8,0
<i>Candida glabrata</i>	1,3	1,6	-	4,0
<i>Candida lusitanae</i>	-	1,6	-	-
<b>Total</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>

n – número; % - valor percentual.

Nas IACS respiratórias confirmadas, os microrganismos Gram-positivo representaram 36,8% das infecções *versus* 44,8% provocadas por Gram-negativo. Os cocos Gram-positivo mais prevalentes nestas infecções foram *Staphylococcus aureus* metilina resistente, sendo os bacilos Gram-negativo mais frequentes *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp. e *Acinetobacter baumannii*. De um modo geral, as IACS respiratórias foram maioritariamente provocadas por *Staphylococcus aureus* metilina resistente (30,3%, n=23), *Pseudomonas aeruginosa* (22,4%, n=17) e *Candida albicans* (17,1%, n=13).

Nas infecções da corrente sanguínea, os cocos Gram-positivo foram responsáveis por 66,1% das infecções, nomeadamente *Staphylococcus aureus* metilina resistente, *Staphylococcus* coagulase-negativo (*Staphylococcus haemolyticus/epidermidis/hominis/capitis* metilina resistente) e *Enterococcus* spp. As infecções por bacilos Gram-negativo representaram 27,4% das infecções e foram provocadas maioritariamente por *Pseudomonas aeruginosa* e *Klebsiella* spp. No geral, os microrganismos isolados que provocaram a maior parte dos casos de infecção da corrente sanguínea foram *Staphylococcus aureus* metilina resistente (19,4%, n=12), *Staphylococcus haemolyticus* metilina resistente (14,5%, n=9), *Pseudomonas aeruginosa* (12,9%, n=8) e *Candida albicans* (17,1%, n=13).

As infecções do tracto urinário confirmadas foram, na sua grande maioria, provocadas por bacilos Gram-negativo (50,1%) e por *Candida albicans* (45,8%, n=22). Dentro dos bacilos Gram-negativo, os mais prevalentes foram *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Klebsiella pneumoniae*.



Nas 25 infecções Intra-abdominais confirmadas, os cocos Gram-positivo representaram 40% das infecções, sendo as infecções por *Staphylococcus aureus* metilicina resistente e por *Enterococcus* spp. as mais frequentes. Dentro das infecções por bacilos Gram-negativo, as infecções por *Escherichia coli* e por *Serratia marcescens* foram as mais prevalentes. No geral, os microrganismos que causaram a maior parte das IACS intra-abdominais confirmadas foram *Escherichia coli* (24,0%, n=6), *Staphylococcus aureus* metilicina resistente (20,0%, n= 5) e *Enterococcus faecium* (12%, n=3).

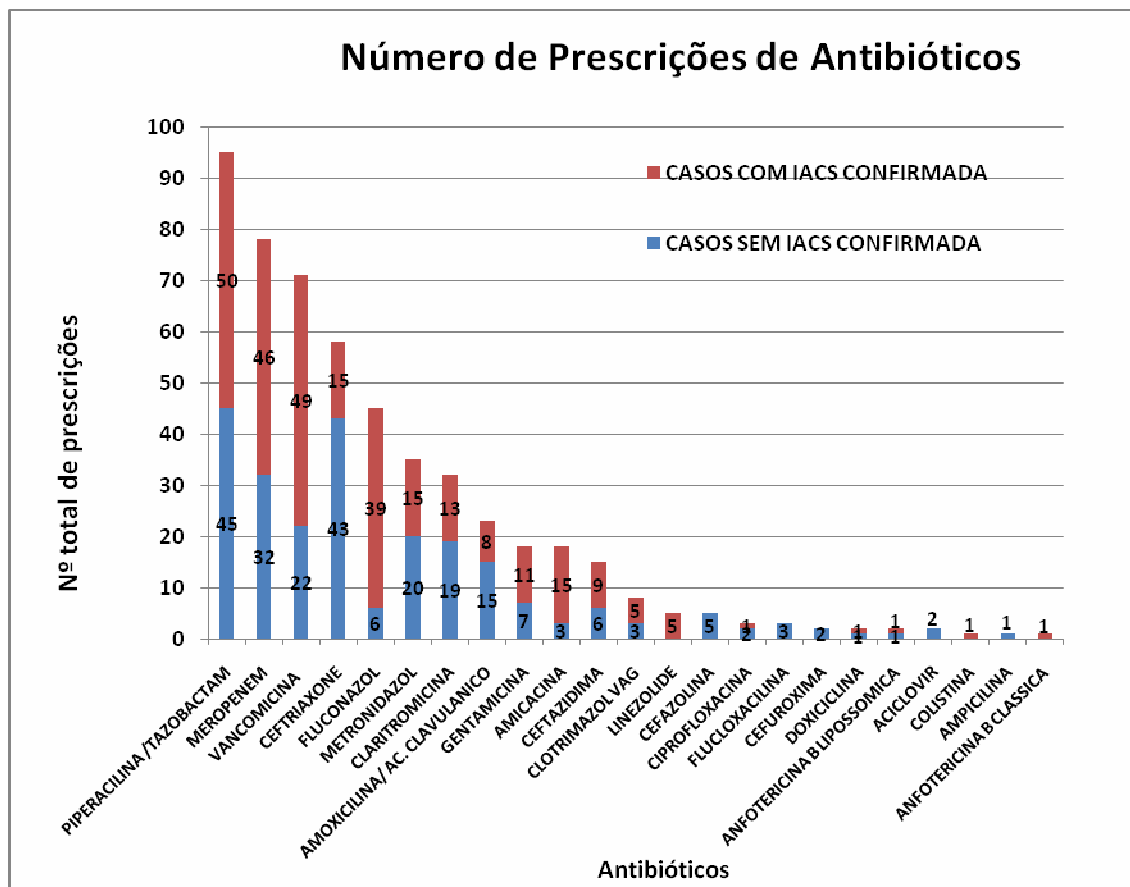
As infecções da Ferida Cirúrgica representaram 5% das IACS confirmadas (n=12), tendo sido maioritariamente provocadas por cocos Gram-positivo (58,4%), nomeadamente *Staphylococcus aureus* metilicina resistente (41,7%, n= 5) e *Enterococcus faecalis* (16,7%, n=2). Dentro dos bacilos Gram-negativo, os mais isolados foram *Escherichia coli* (n=2), *Proteus mirabilis*, *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa*, estes três últimos com um isolamento cada.

As infecções denominadas por Outras Infecções foram responsáveis por 5% das IACS confirmadas (n=11) e, na sua grande maioria, foram infecções do aparelho reprodutor feminino causadas por *Candida albicans* (54,5%).

## 4.5. ESTUDO DA UTILIZAÇÃO DE ANTI-MICROBIANOS

### 4.5.1. Número de Prescrições de anti-microbianos

Na amostra dos 213 casos incluídos no estudo, foram identificadas 523 prescrições de anti-microbianos, tendo sido prescritos, em média, cerca de 2,5 anti-microbianos por doente. Relativamente ao grupo de casos com IACS confirmada, foram observadas 285 prescrições, tendo cada doente recebido, em média, 3,1 anti-microbianos (Figura 4.7.)

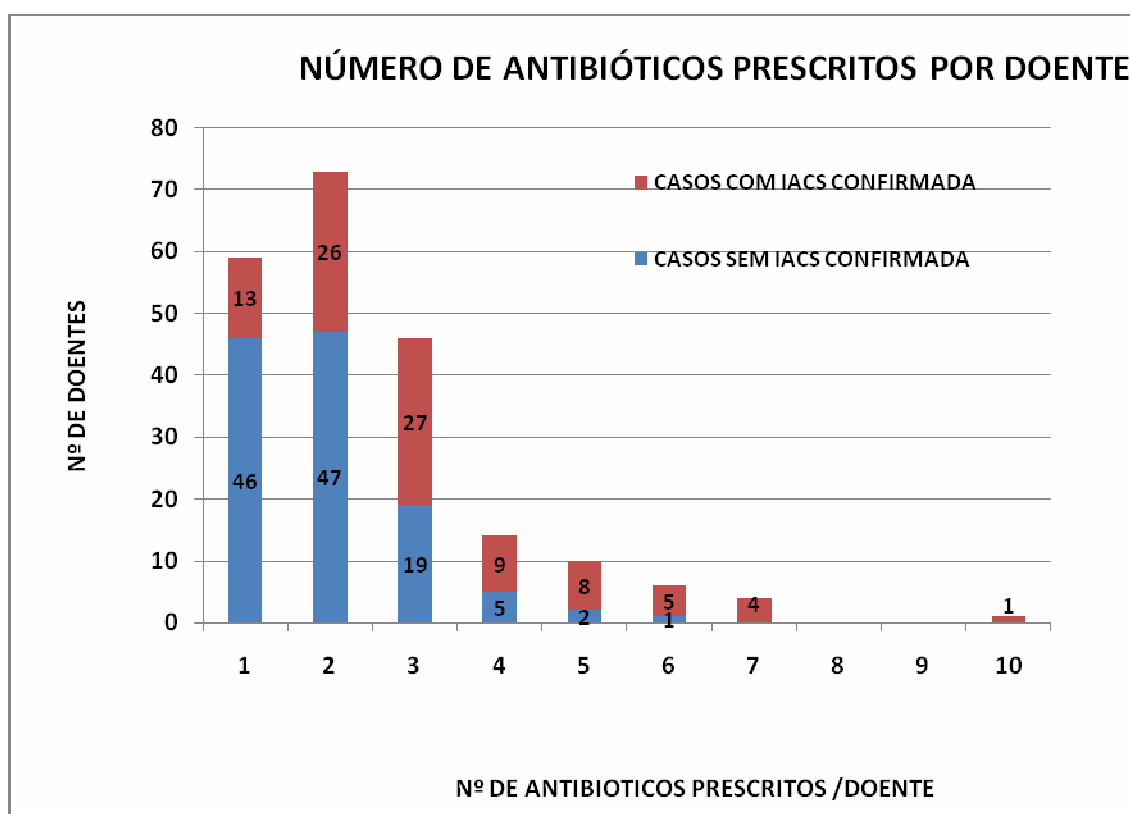


**Figura 4.7.:** Distribuição do número de prescrições de antibióticos utilizados nos casos sem IACS confirmadas e nos casos com IACS confirmadas por isolamento microbiológico.

A Piperacilina/tazobactam foi o antibiótico mais prescrito com 18,2% das prescrições (n=95 prescrições), seguido pelo Meropenem (14,9%, n=78 prescrições), Vancomicina (13,6%, n=71 prescrições), Ceftriaxone (11,1%, n=58), Fluconazol, Metronidazol, Claritromicina, Amoxicilina/ácido clavulânico, Gentamicina, Amicacina e Ceftazidima.

No grupo de casos com IACS confirmada, os anti-microbianos mais usados foram Piperacilina/tazobactam (17,5%, 50 prescrições), Vancomicina (17,2%, 49 prescrições), Meropenem (18,1%, 46 prescrições) e Fluconazol (13,7%, 39 prescrições).

A Figura 4.8. mostra o número de anti-microbianos prescritos por doente.



**Figura 4.8.:** Distribuição do número antibióticos prescritos por doente nos casos sem IACS confirmada e nos casos com IACS confirmadas por isolamento microbiológico.

Na totalidade da amostra, a maioria dos casos tiveram prescrição médica de dois anti-microbianos (73 doentes), com 59 do total de doentes apresentarem prescrição de apenas um antibiótico durante o período de internamento. No grupo dos casos com IACS confirmada, cerca de 27 doentes apresentaram prescrição médica de três antibióticos e 26 destes tiveram prescrição de dois antibióticos. É de salientar que, de acordo com a Figura 4.8., os doentes que tiveram a prescrição de pelo menos três anti-microbianos durante o período de internamento correspondiam, na maioria, a doentes com IACS confirmada.

Realça-se o facto de cerca de 85 dos casos de IACS confirmada (91,4%) ter anti-microbiano prescrito previamente à detecção do primeiro episódio de IACS.

#### **4.5.2. Adequação da terapêutica anti-microbiana empírica ao teste de sensibilidade**

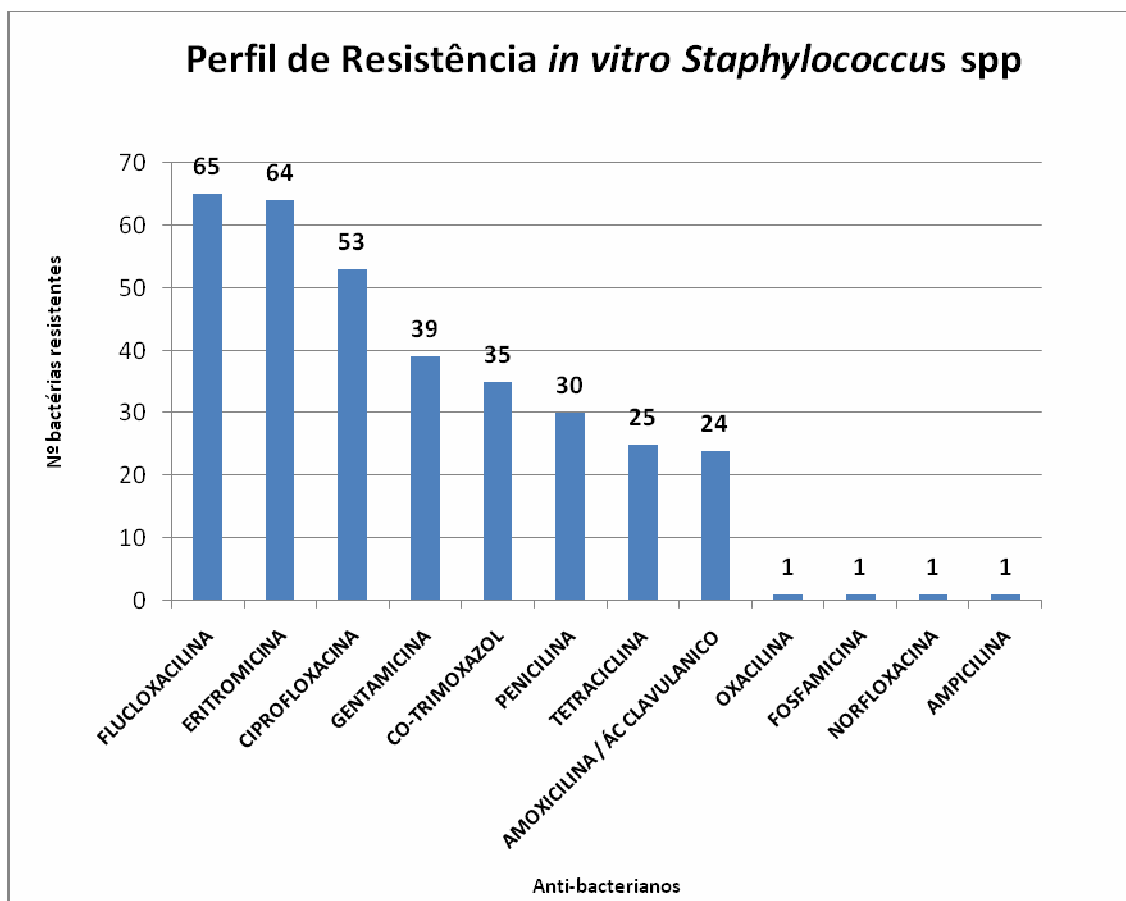
Nos casos de IACS confirmadas, em 83,9% dos doentes (n=78), a prescrição empírica do anti-bacteriano não estava adequada ao teste de sensibilidade.

#### 4.6. ANÁLISE DO PERFIL DE RESISTÊNCIA AOS ANTI-BACTERIANOS

Nas figuras abaixo representadas encontra-se representado o perfil de resistência *in vitro* aos anti-bacterianos das bactérias isoladas nas IACS confirmadas, constante nos relatórios clínicos.

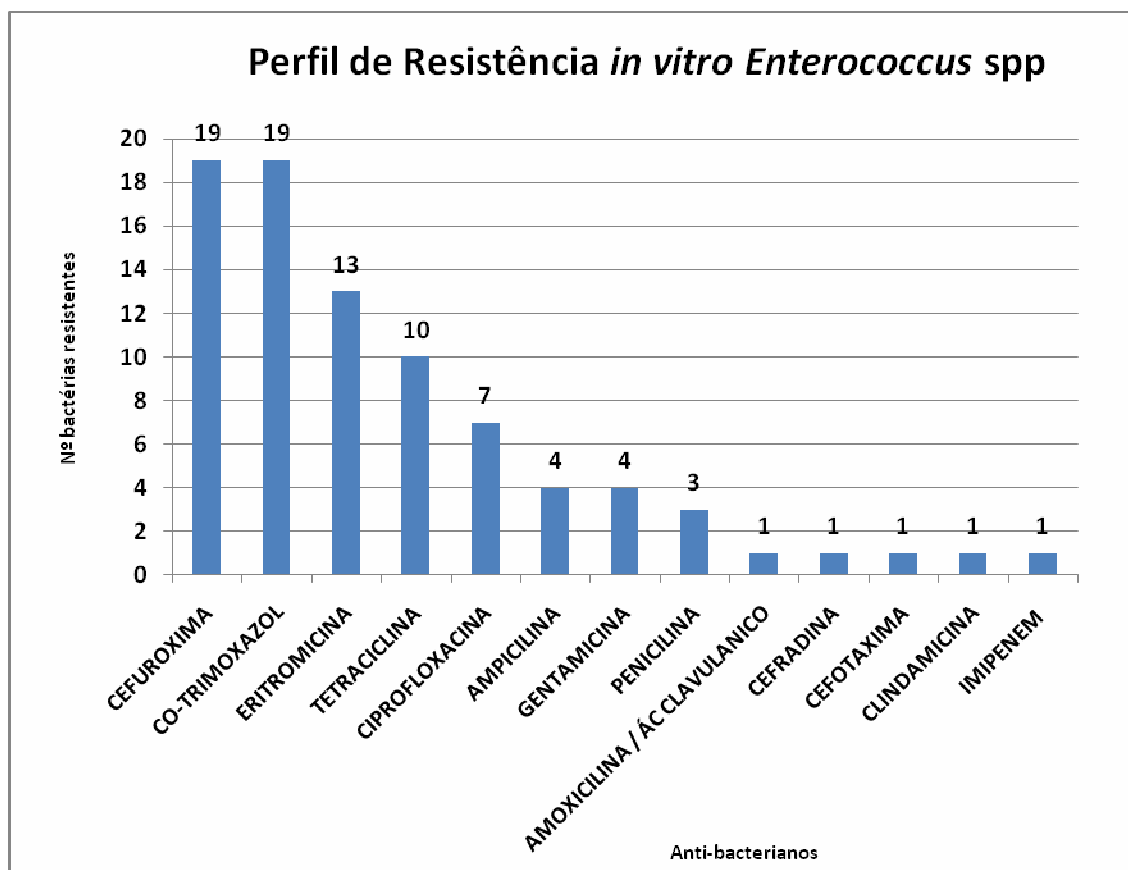
##### 4.6.1. Gram-positivo

Das espécies *Staphylococcus* spp. isoladas 94,2% são resistentes à Flucloxacilina, 92,8% são resistentes à Eritromicina e 76,8% são resistentes à Ciprofloxacina (Figura 4.9.).



**Figura 4.9.:** Distribuição do perfil de resistência *in vitro* aos antibióticos registrado nas IACS por *Staphylococcus* spp. (*Staphylococcus aureus* metilicina-resistente, *S. haemolyticus* metilicina resistente, *S. epidermidis* metilicina-resistente, *S. aureus* metilicina-sensível, *S. hominis* metilicina-resistente, *S. capitis* metilicina-resistente).

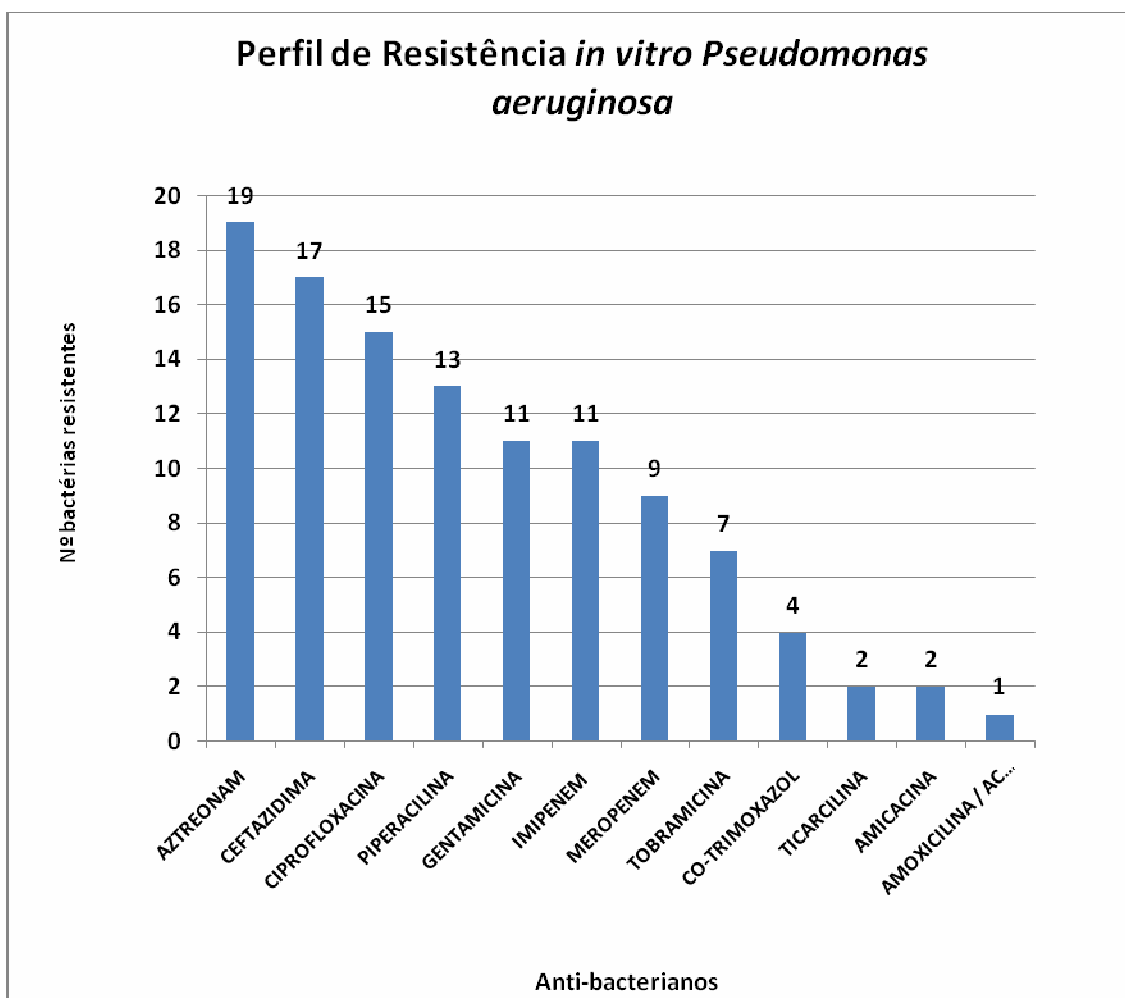
Todas as espécies de *Enterococcus* spp. isoladas são 100% resistentes *in vitro* à Cefuroxima e Co-trimoxazol, 68,4% resistentes à Eritromicina e 52,6% resistentes à Tetraciclina (Figura 4.10.).



**Figura 4.10.:** Distribuição do perfil de resistência *in vitro* aos antibióticos observado nas IACS por *Enterococcus* spp. (*Enterococcus faecalis* e *Enterococcus faecium*).

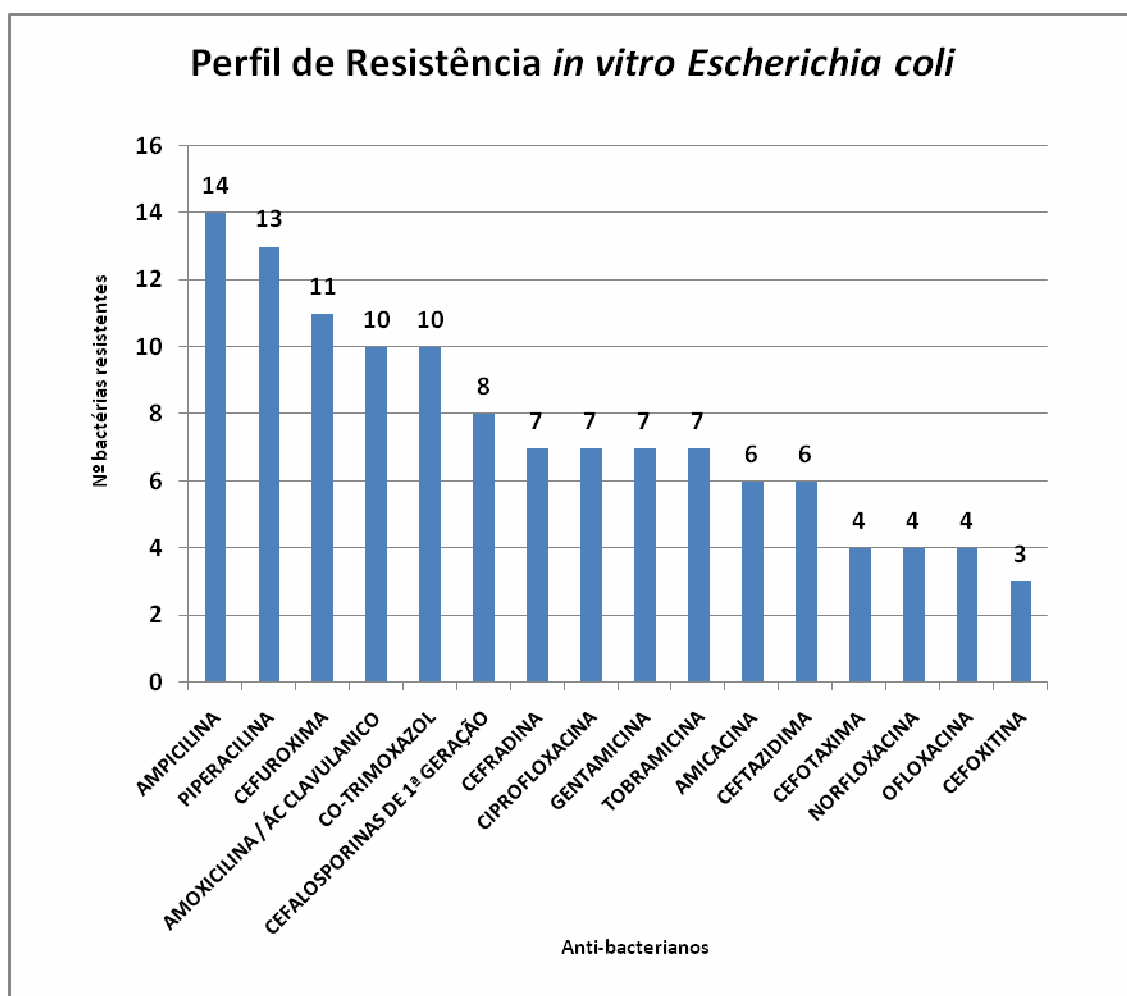
#### 4.6.2. Gram-negativo

De acordo com a figura 4.11., as bactérias isoladas de *Pseudomonas aeruginosa* apresentaram 57,6% de resistência *in vitro* ao Aztreonam, 51,5% à Ceftazidima, 45,5% à Ciprofloxacina, 39,4% à Piperacilina, 33,3% à Gentamicina e Imipenem e 27,3% de resistência ao Meropenem. Os anti-bacterianos testados que apresentaram menor taxa de resistência *in vitro* foram Tobramicina, Co-trimoxazol e Amicacina.



**Figura 4.11.:** Distribuição do perfil de resistência *in vitro* aos antibióticos observado nas IACS por *Pseudomonas aeruginosa*.

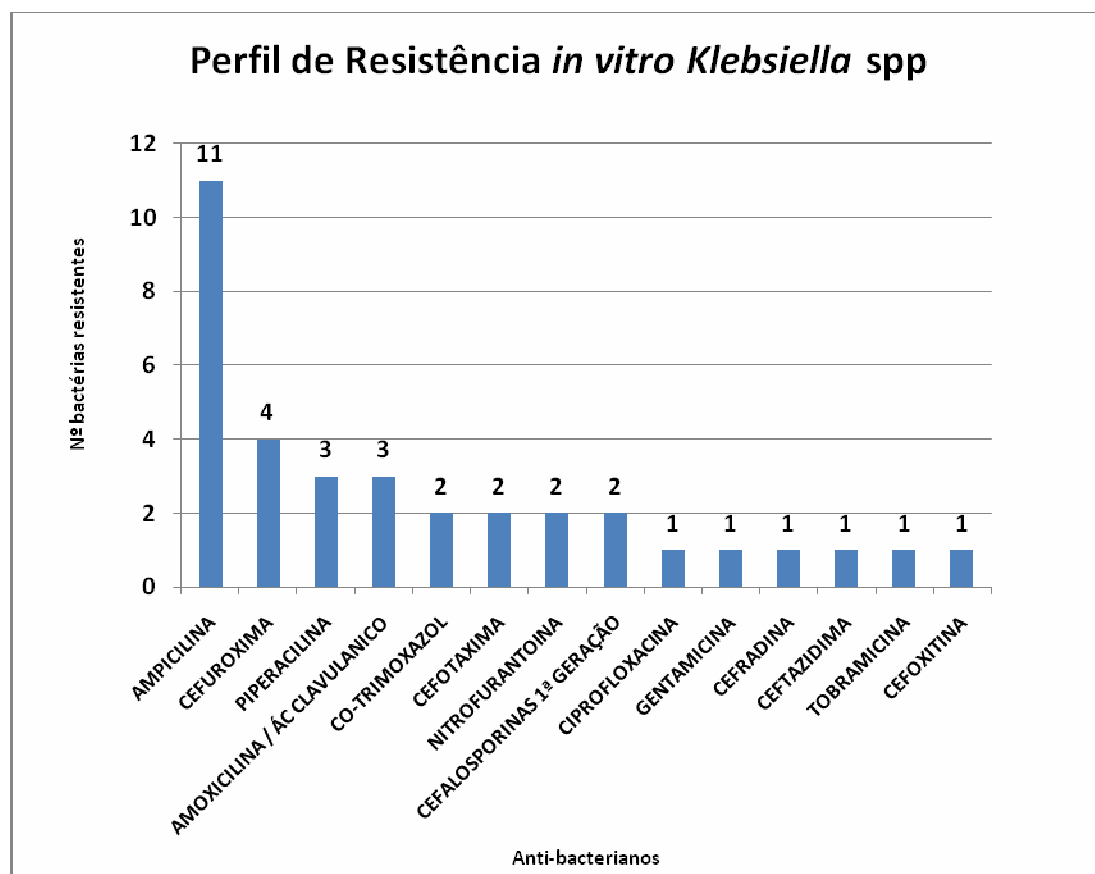
De acordo com a Figura 4.12., cerca de 70% das bactérias *Escherichia coli* isoladas apresentou resistência à Ampicilina, 65% à Piperacilina, 55% à Cefuroxima, 50% de resistência à Amoxicilina/ ácido clavulânico e Co-trimoxazol. Dos anti-bacterianos testados, os que apresentaram menor grau de resistência *in vitro* foram os Aminoglicosidos (Gentamicina, Tobramicina, Amicacina), Cefalosporinas de 3ª Geração (Ceftazidima, Cefotaxima) e Quinolonas (Ciprofloxacina, Norfloxacina, Ofloxacina).



**Figura 4.12.:** Distribuição do perfil de resistência *in vitro* aos antibióticos observado nas infecções por *Escherichia coli*.

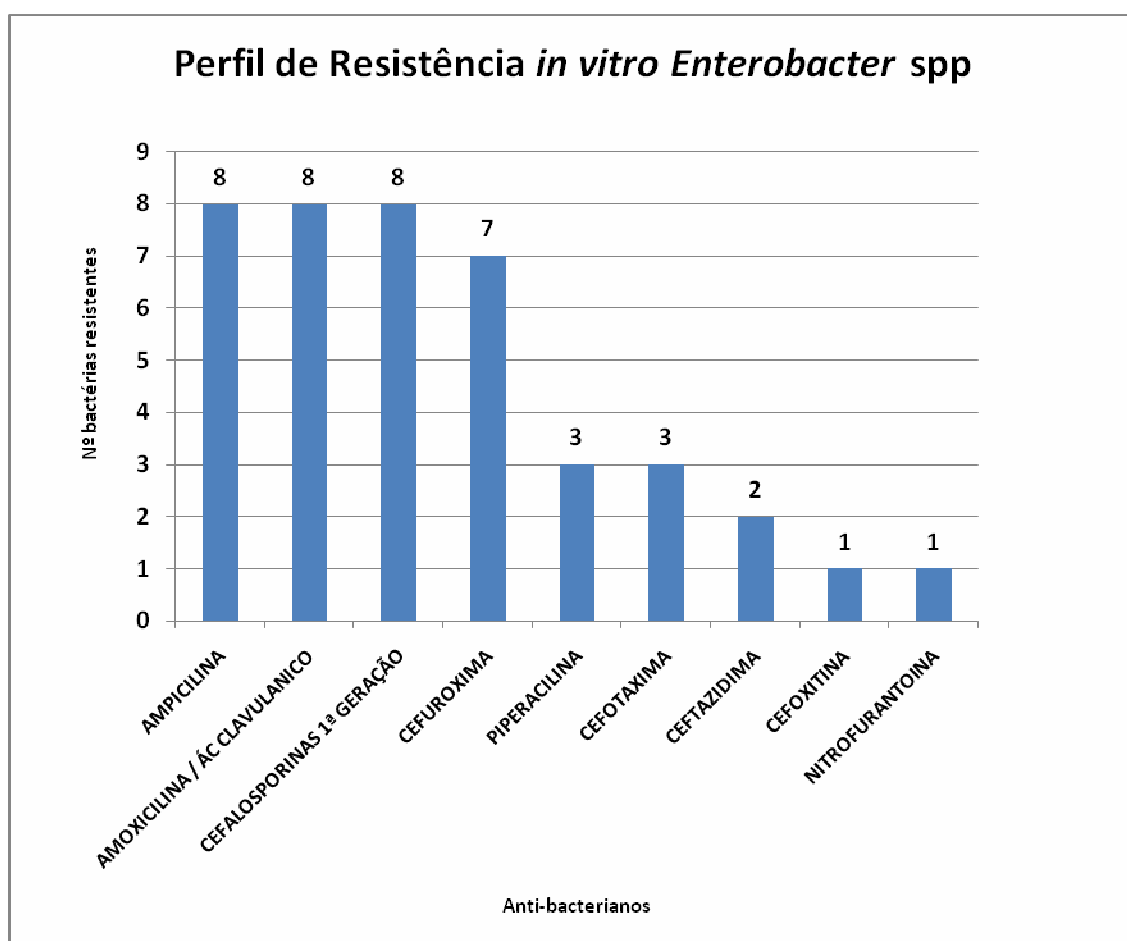


De acordo com a Figura 4.13., todas as espécies isoladas de *Klebsiella* spp. apresentaram resistência à Ampicilina, 36,4% à Cefuroxima, 27,3% à Piperacilina e 27,3% eram resistentes ao Amoxicilina/ ácido clavulânico. Em menor grau, foram encontradas resistências às Cefalosporinas, Aminoglicosidos e Ciprofloxacina.



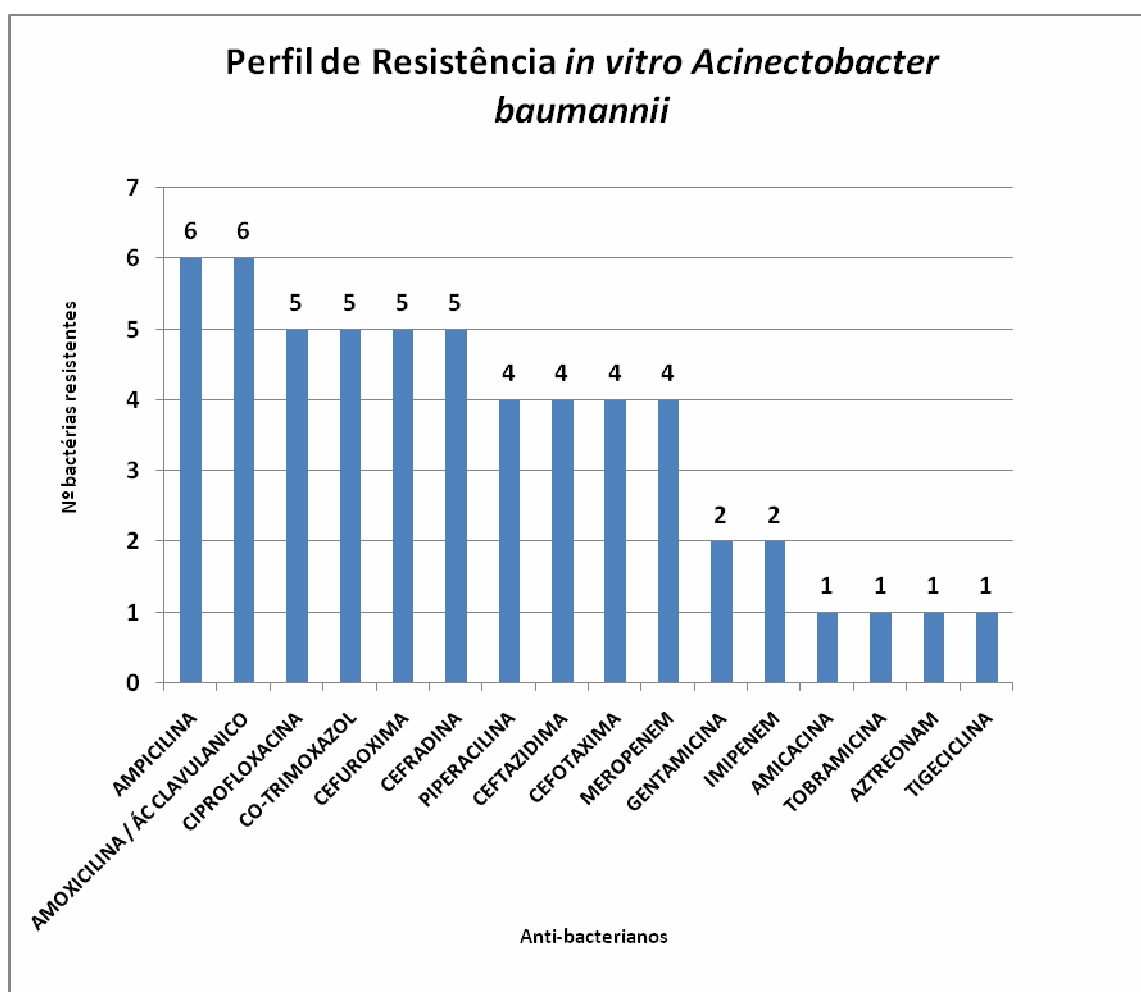
**Figura 4.13.:** Distribuição do perfil de resistência *in vitro* aos antibióticos observado nas IACS por *Klebsiella* spp.

As estirpes *Enterobacter* spp. isoladas demonstraram um maior predomínio de resistência *in vitro* à Ampicilina, Amoxicilina/ ácido clavulânico e Cefalosporinas de 1ª geração, com cerca de 88,9% das estirpes resistentes. Cerca de 77,8% das estirpes isoladas eram resistentes *in vitro* à Cefuroxima (Figura 4.14.).



**Figura 4.14.:** Distribuição do perfil de resistência *in vitro* aos antibióticos observado nas IACS por *Enterobacter* spp.

De acordo com a Figura 4.15., as estirpes de *Acinetobacter baumannii* isoladas foram 100% resistentes à Ampicilina e Amoxicilina/ ácido clavulânico e cerca de 83,3% das estirpes apresentaram resistência à Ciprofloxacina, Co-trimoxazol, Cefuroxima, Cefradina.

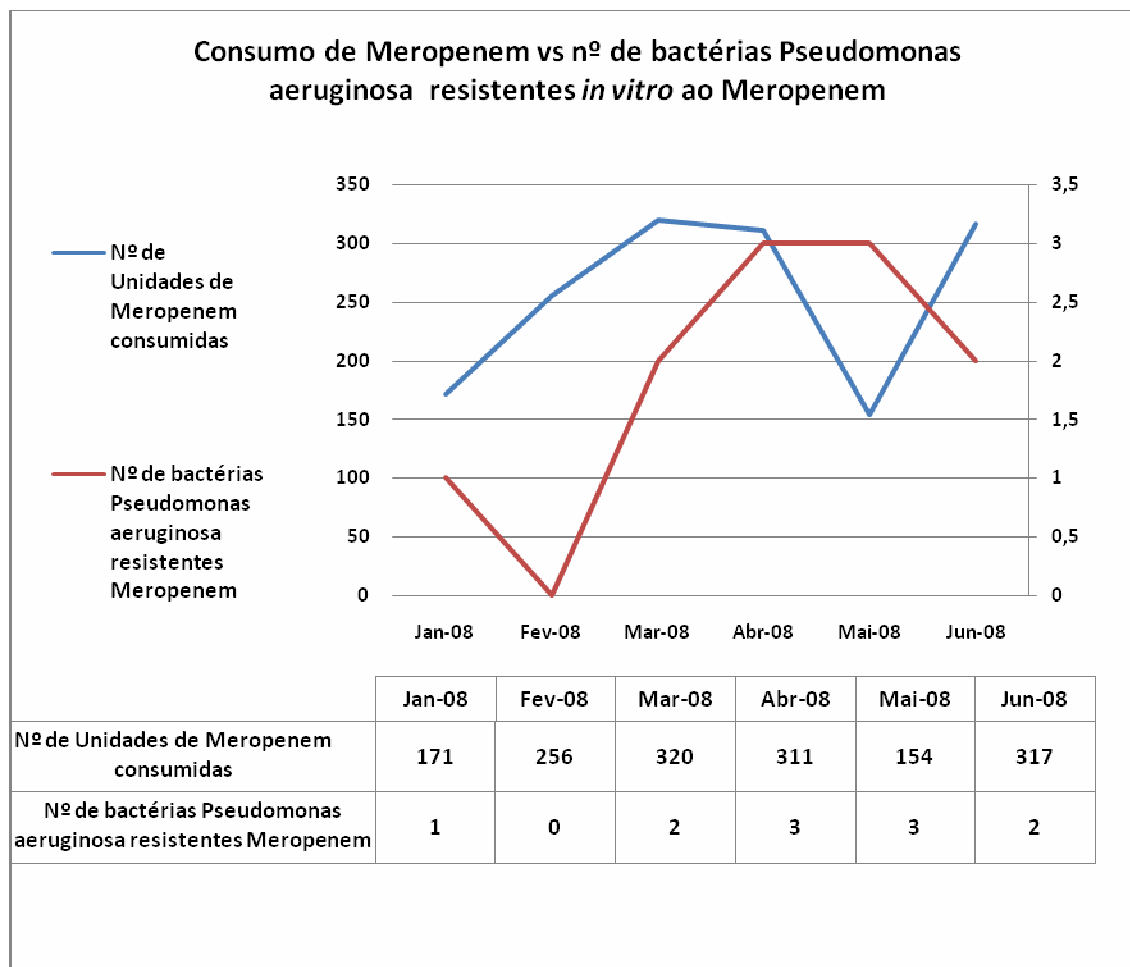


**Figura 4.15.:** Distribuição do perfil de resistência *in vitro* aos antibióticos observado nas IACS por *Acinetobacter baumannii*.

#### **4.6.3. Caracterização da multi-resistência e sua relação com a utilização de anti-microbianos**

Dos 93 doentes com IACS confirmada, 69 doentes (74,2%) teve pelo menos um isolamento com microrganismos multi-resistentes e 41 doentes (44,1%) tiveram infecções múltiplas com microrganismos multi-resistentes (pelo menos duas).

Relativamente ao isolamento de estirpes resistentes nas IACS confirmadas directamente influenciado pelo uso de anti-microbianos, apenas é possível avaliar essa relação com o isolamento de *Pseudomonas aeruginosa* e o uso de Meropenem, visto as restantes bactérias apresentarem um perfil de resistência *in vitro* aos anti-microbianos distintos do perfil do uso de anti-microbianos durante o estudo.



**Figura 4.16.-** Consumo de Meropenem (em unidades) e número de bactérias *Pseudomonas aeruginosa* isoladas nas IACS confirmadas que apresentaram resistência *in vitro* ao Meropenem de Janeiro a Junho de 2008.

De acordo com Figura 4.16., observa-se um aumento do número de bactérias *Pseudomonas aeruginosa* resistentes *in vitro* ao Meropenem de Janeiro a Junho ao mesmo tempo que aumentou o consumo em unidades de Meropenem. De acordo com o teste estatístico que utiliza o coeficiente de Pearson, esta relação não é estatisticamente significativa ( $p=0,875$ ).

#### 4.7. INVESTIGAÇÃO DA RELAÇÃO ENTRE A OCORRÊNCIA DE IACS E ALGUMAS VARIÁVEIS DO ESTUDO.

Nas tabelas abaixo encontra-se descrita a análise da relação estatística entre os casos com IACS confirmada e os casos sem IACS confirmada de acordo com a idade (tabela VI), número de internamentos anteriores no HFF (tabela VII), tempo de internamento (tabela VIII), número de dias de duração da antibioticoterapia (tabela IX), número de anti-microbianos prescritos (tabela X), o custo da terapêutica anti-microbiana (tabela XI) e tipo de saída do serviço (tabela XII).

**Tabela VI:** Distribuição dos casos com IACS confirmada *versus* sem IACS confirmada, de acordo com a média de idades dos doentes.

			n	Média de Idade (anos)	p
Doentes com IACS confirmada			93	68,77 ( $\pm$ 14,625)	0,019
Doentes sem IACS confirmada			120	63,88 ( $\pm$ 18,120)	

Resultados expressos em número de anos  $\pm$  desvio-padrão. Comparação estatística pelo teste t-Student (IC: 95%).

De acordo com a Tabela VI, foi verificada uma associação estatisticamente significativa entre a idade e a ocorrência de IACS confirmada ( $p < 0,05$ ), nos quais a média de idades é mais elevada.

**Tabela VII:** Distribuição dos casos com IACS confirmada *versus* sem IACS confirmada, de acordo com a média do número de internamentos anteriores no HFF.

			<b>Média do número de internamentos anteriores (dias)/doente</b>	<b>p</b>
		<b>n</b>		
<b>Doentes com IACS confirmada</b>		93	1,95 ( $\pm$ 2,879)	0,027
<b>Doentes sem IACS confirmada</b>		120	1,28 ( $\pm$ 1,721)	

Resultados expressos em número de dias  $\pm$  desvio-padrão. Comparação estatística pelo teste t-Student (IC: 95%).

De acordo com a Tabela VII, verificou-se uma associação estatisticamente significativa entre o número de internamentos anteriores e a ocorrência de IACS confirmada ( $p < 0,05$ ), nos quais a média do número de internamentos anteriores no HFF é mais elevada.

**Tabela VIII:** Distribuição dos casos com IACS confirmada *versus* sem IACS confirmada, de acordo com a média do tempo de internamento nas UCI em estudo dos doentes incluídos no estudo.

			<b>Tempo de internamento médio/doente (dias)</b>	<b>p</b>
		<b>n</b>		
<b>Doentes com IACS confirmada</b>		93	24,04 ( $\pm$ 22,401)	< 0,001
<b>Doentes sem IACS confirmada</b>		120	9,20 ( $\pm$ 5,183)	

Resultados expressos em número de dias  $\pm$  desvio-padrão. Comparação estatística pelo teste t-Student (IC: 95%).

De acordo com a Tabela VIII, verificou-se uma associação estatisticamente significativa marcada entre o tempo de internamento nas UCI em estudo e a ocorrência de IACS confirmada ( $p < 0,001$ ), nos quais a média do número de dias de tratamento é marcadamente mais elevada.

**Tabela IX:** Distribuição dos casos com IACS confirmada *versus* sem IACS confirmada, de acordo com a média de dias de tratamento com antibioticoterapia por doente incluído no estudo.

			Duração média do tratamento com anti-microbianos (dias)/ doente		<i>p</i>
		n			
<b>Doentes com IACS confirmada</b>		93	18,70 ( $\pm$ 18,311)		<0,001
<b>Doentes sem IACS confirmada</b>		120	8,58 ( $\pm$ 4,926)		

Resultados expressos em número de dias  $\pm$  desvio-padrão. Comparação estatística pelo teste t-Student (IC: 95%).

De acordo com a Tabela IX, observou-se uma associação estatisticamente significativa entre o número de dias de tratamento com anti-microbianos e a ocorrência de IACS confirmada ( $p < 0,001$ ), nos quais a média de dias de duração do tratamento com anti-microbianos é marcadamente mais elevada.



**Tabela X:** Distribuição dos casos com IACS confirmada *versus* sem IACS confirmada, de acordo com o número médio de anti-microbianos prescritos por doente incluído no estudo.

			Número médio de anti-microbianos prescritos/doente		<i>p</i>
			<i>n</i>		
<b>Doentes com IACS confirmada</b>			93	3,12 (± 1,731)	<0,001
<b>Doentes sem IACS confirmada</b>			120	1,94 (± 0,998)	

Resultados expressos em número de euros ± desvio-padrão. Comparação estatística pelo teste t-Student (IC: 95%).

De acordo com a Tabela X, foi observada uma associação estatisticamente significativa forte entre o número de anti-microbianos prescritos e a ocorrência de IACS confirmada ( $p < 0,001$ ), nos quais a média de dias do número de anti-microbianos prescritos é marcadamente mais elevada.

**Tabela XI:** Distribuição dos casos com IACS confirmada *versus* sem IACS confirmada, de acordo com a média do custo do tratamento com antibioticoterapia por doente incluído no estudo.

			Custo Médio do tratamento com anti-microbianos (euros)/ doente		<i>p</i>
			<i>n</i>		
<b>Doentes com IACS confirmada</b>			93	1034,741 (± 2203,229)	<0,001
<b>Doentes sem IACS confirmada</b>			120	275,682 (± 281,519)	

Resultados expressos em número de euros ± desvio-padrão. Comparação estatística pelo teste t-Student (IC: 95%).

De acordo com a Tabela XI, foi verificada uma associação estatisticamente significativa forte entre o custo da terapêutica anti-microbiana e a ocorrência de IACS confirmada ( $p < 0,001$ ), nos quais a média do custo é marcadamente mais elevada.

**Tabela XII:** Distribuição dos casos com IACS confirmada *versus* sem IACS confirmada, de acordo com o tipo de saída do Serviço em estudo.

		Tipo de Saída			<i>p</i>
		Transferência para outro Serviço	Alta para domicílio	Óbito	
<b>Casos sem IACS confirmada</b>		87 (61,3)	7 (70)	26 (42,6)	0,033
<b>Casos com IACS confirmada</b>		55 (38,7)	3 (30)	35 (57,4)	

Resultados expressos em número (percentagem) de doentes ( $n=213$ ). Comparação estatística pelo teste Qui-quadrado (IC: 95%).

De acordo com a Tabela XII, foi verificada uma associação estatisticamente significativa entre o tipo de saída e a ocorrência de IACS confirmada ( $p < 0,05$ ), com uma maior percentagem de óbitos nos doentes com IACS confirmada.

## 5. DISCUSSÃO

O presente estudo teve como principal objectivo a detecção e caracterização das IACS utilizando um método observacional, prospectivo e transversal, tendo por base dois pilares: a prescrição médica de anti-microbianos e isolamento microbiológico dos doentes internados nas duas UCI seleccionadas para o estudo.

Durante o período de uma semana foi feita a aferição do método de detecção da IACS a partir da prescrição médica e do relatório de isolamento microbiológico disponível em rede, bem como um teste ao formulário de colheita de dados. Com este estudo-piloto pretendeu-se verificar se o algoritmo de decisão criado era funcional, se tinham sido criadas todas as variáveis necessárias, se o formulário era adequado e exequível para o registo dos dados e se era necessário envolver mais algum recurso no projecto.

Em consequência deste estudo, a investigadora retirou algumas variáveis tais como: diagnóstico de ingresso, diagnóstico de alta, factores de risco, visto não serem essenciais ao objectivo principal do trabalho e porque a sua obtenção seria morosa, pois poderiam ser obtidas a partir do processo clínico ou entrevista com o médico e/ou enfermeiro. De igual forma, foram incluídas outras variáveis pertinentes, tais como: número de dias de duração de tratamento com anti-microbianos, adequação da terapêutica anti-microbiana empírica ao teste de sensibilidade a antibióticos (Sim/Não), número de microrganismos isolados, número de anti-microbianos prescritos e número de internamentos anteriores, no HFF, 30 dias antes da inclusão no estudo. Estas variáveis foram introduzidas para facilitar a introdução e análise da informação

na base de dados, bem como trazer mais informação pertinente e elucidativa do impacto das IACS a nível hospitalar.

A prescrição médica on-line e o programa informático de distribuição de medicamentos em dose unitária não permitem o acesso à data de internamento dos doentes, que foi obtida através da consulta do programa informático de Admissão de Doentes e da listagem mensal de entrada e saída de doentes fornecida pelo Departamento de Estatística do HFF.

Na aferição do método adoptado para o estudo foram detectados outros problemas que, por serem comuns ao estudo propriamente dito, serão mencionados tanto ao longo desta discussão, como no capítulo seguinte referente às limitações do estudo.

O motivo principal para a escolha do HFF foi o facto de ser o local de trabalho da investigadora. Adicionalmente, a escolha teve também em conta o facto de ser um hospital central com 700 camas que serve uma área com cerca de 600 mil habitantes, com quatro UCI, uma Unidade de Hemodiálise, uma de Oncologia, uma de Infecçiology, cinco Serviços de Medicina Interna, três de Cirurgia Geral, e outras Especialidades Cirúrgicas e Médicas. Os serviços seleccionados para o estudo foram duas UCI, a de Cuidados Polivalentes e a Cirúrgica que, no total, representam 20 camas do hospital. As UCI são serviços onde a prevalência de IACS é mais elevada, pois inclui doentes com elevado grau de severidade clínica e com necessidade de procedimentos invasivos, sendo serviços onde a antibioticoterapia de largo espectro é muito utilizada. Outra razão para a escolha da realização do estudo em UCI prendeu-se com um dos objectivos propostos relativamente ao estudo das resistências aos anti-microbianos nas IACS confirmadas, tendo sido observado que a taxa de

isolados resistentes nas UCI é mais elevada relativamente à taxa de microrganismos isolados em outros serviços clínicos (27, 64). Outra razão prende-se com o facto de que nas UCI, habitualmente, os pedidos de isolamento microbiológico são protocolados e feitos rotineiramente. Assim, devido ao período de estudo relativamente reduzido (6 meses), a escolha das UCI pareceu pertinente de maneira a ser obtido um número de IACS representativo, bem como taxas de resistência significativas, passíveis de poderem ser comparadas com o uso de antibioticoterapia.

Durante o período do estudo, o número total de doentes internados nas duas UCI do estudo foi 498 doentes, tendo sido incluídos no estudo, de acordo com os critérios de inclusão, 213 doentes. Foram excluídos 258 casos por terem um tempo de internamento nas UCI em estudo inferior a 48 horas e 27 pelo facto de, durante o tempo de internamento nas UCI, estes casos não terem tido prescrição médica de anti-microbianos. A verificação da data de internamento de todos estes doentes foi um procedimento moroso pois implicou a consulta de outro programa informático, bem como de listagens de entradas e saídas de doentes.

Dos 213 doentes incluídos, cerca de 93 doentes (43,7%) sofreram pelo menos uma IACS confirmada por isolamento microbiológico. Foram detectadas 234 IACS, de acordo com os critérios definidos no estudo, correspondendo a uma taxa de incidência de 46,99% (234 infecções/ 498 doentes internados no total). A percentagem elevada encontrada é explicada pelo tipo de população habitualmente idosa e procedimentos invasivos inerentes a este tipo de serviços, bem como pelo elevado tempo de internamento dos doentes críticos.

Os doentes apresentam uma elevada morbilidade associada à depressão da função imunitária, o que associado à utilização de procedimentos invasivos (ventilação assistida, cateterização venosa central, entre outros) culmina numa elevada susceptibilidade a IACS tanto de origem endógena (colonização), como exógena (transmissão cruzada). De realçar que, na realidade, esta percentagem poderá ter sido ainda mais elevada, pois no método seleccionado para a detecção das IACS não é possível detectar as infecções que foram diagnosticadas apenas por critérios clínicos e que não foram confirmadas por isolamento microbiológico, devido à ausência de pedido de análise microbiológica e/ou pelo facto de, muitas vezes, não ser possível o isolamento do microrganismo nos vários produtos biológicos enviados para análise microbiológica. Para contornar este problema existente não só nas UCI, mas em todo o hospital, diariamente são feitas diligências, nomeadamente pela enfermeira integrante da CCI que, em colaboração com o departamento de Microbiologia e com o clínico presidente desta comissão, analisa diariamente os isolamentos microbiológicos com vista a detectar precocemente o desenvolvimento de um possível surto em determinado serviço e que permitirá uma actuação da CCI mais rápida e efectiva. Também é feito um relatório anual pelo Laboratório de Microbiologia da prevalência de estirpes isoladas por serviço e comparação com os dados obtidos nos anos anteriores e fornecidos a todos os profissionais de saúde, de maneira a sensibilizar todos os profissionais envolvidos para esta problemática real e promover a segurança do doente.

Os três tipos de IACS confirmadas mais frequentes foram as infecções respiratórias, infecções da corrente sanguínea e a infecções do tracto urinário,

resultados este concordantes com outros estudos publicados que focam a realidade das IACS em UCI, e que focam a maior prevalência de IACS respiratórias neste tipo de serviços (65, 66). A distribuição dos diferentes tipos de IACS nas UCI está de acordo com as características dos doentes e da própria UCI, pelo que a maioria dos doentes são sujeitos a ventilação mecânica, sendo de esperar uma percentagem elevada de infecções respiratórias associadas ao uso do ventilador. Estes doentes estão também sujeitos a procedimentos invasivos (cateterização central e periférica, entre outros) pelo não é de estranhar que o segundo tipo de isolamento seja na corrente sanguínea, uma vez que o aparecimento de microrganismos neste local é, também normalmente, consequência de uma infecção primária anterior (pulmonar, urinária, ferida cirúrgica, entre outras) que por agravamento e/ou tratamento ineficaz/inadequado conduz à translocação microbiana para a corrente sanguínea. Neste estudo, devido à detecção da IACS ter sido baseada apenas em dados laboratoriais, torna-se difícil identificar se a infecção da corrente sanguínea é primária ou secundária a uma infecção prévia, não tendo sido possível recolher dados clínicos indicadores de existência de infecção. A terceira IACS mais frequente foi a infecção do tracto urinário, pois trata-se de uma população maioritariamente idosa, frequentemente sujeita a cateterização urinária e com períodos de internamento prolongados, factores estes que proporcionam um maior risco de infecções urinárias.

No presente estudo, foi observada uma maior prevalência de IACS provocadas por bactérias Gram-positivo (40,6%), nas quais os microrganismos mais frequentemente isolados foram *Staphylococcus aureus* metilicina resistente, *Enterococcus* spp. e *Staphylococcus* coagulase-negativo.

A maior prevalência de IACS causadas por bactérias Gram-positivo (especialmente infecções por *Staphylococcus* spp.) tem sido observada nos últimos anos na maioria dos hospitais em todo o mundo com alguma preocupação (30, 65). No entanto, um estudo de 2005 realizado em UCI nos EUA que compara a evolução do isolamento bacteriano de 1986 a 2003, as bactérias aeróbias Gram-negativo continuam a ser as mais prevalentes nas infecções hospitalares em UCI (24). A elevada percentagem encontrada de IACS classificadas como causadas por *Staphylococcus* spp. meticilina-resistente no presente estudo pode estar inflacionada, pois foram classificados como IACS todos os isolamentos 48 horas após a data de internamento na UCI, incluindo as IACS por *Staphylococcus* coagulase-negativo, sem confirmação clínica de infecção, podendo ter sido incluídos casos de contaminação ou/e colonização. Muitos estudos publicados têm em consideração a existência de sintomatologia e critérios clínicos de infecção, não tendo sido possível a confirmação destes critérios neste estudo.

Nas IACS confirmadas provocadas por bacilos Gram-negativo (38,5%), as bactérias mais comuns foram *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. e *Enterobacter* spp., resultados estes concordantes com outros estudos realizados em UCI, nomeadamente de Lockart *et al* (2007) e Streit *et al* (2004), independentemente do desenho do estudo, área geográfica dos hospitais e da população estudada (67, 68). A frequência das IACS por bacilos Gram-negativo em UCI assume um papel primordial, pois são bactérias susceptíveis de adquirirem resistência aos anti-bacterianos usados, sendo importante a monitorização do perfil de resistência *in vitro* (68, 69), especialmente em infecções por *Pseudomonas aeruginosa* que assumem um



lugar de destaque em UCI trazendo preocupação acrescida, visto ser uma bactéria com elevado grau de aquisição de multi-resistência.

As IACS confirmadas de origem fúngica foram causadas, principalmente, por *Candida* spp. e representaram 20,9% dos isolamentos. A prevalência de infecções por *Candida albicans* foi elevada e representou 91,8% das infecções por *Candida* spp., tendo sido maioritariamente infecções do tracto urinário (48,9%) e, em menor número, IACS respiratórias (26,7%). O NNIS identificou *Candida* spp. como o maior agente causador de infecções do tracto urinário em doentes admitidos em UCI médico-cirúrgicas (19, 70). No presente estudo, *Candida albicans* foi responsável por 45,8% das candidúrias. Ainda que elevada, esta percentagem foi mais reduzida do que a registada num estudo multicêntrico realizado em 73 UCI medico-cirúrgicas em Espanha, no qual a prevalência de candidúrias por *Candida albicans* foi 68,4% (71). Este estudo realça o facto de as elevadas percentagens de IACS do tracto urinário por *Candida albicans* observadas em doentes críticos estarem muito possivelmente associadas com o sistema imunitário diminuído apresentado por estes doentes devido a diversos factores, tais como a patologia severa subjacente e, principalmente, com a utilização de dispositivos invasivos como a cateterização urinária. Nesta última, o risco é muito superior se a frequência de mudança do cateter não for a adequada, predispondo o doente a um maior risco de colonização. Outro factor de risco importante, e que tem sido alvo de vários estudos, é a utilização de antibioticoterapia prévia de largo espectro, nomeadamente de  $\beta$ -lactâmicos (72, 73), sendo o risco aumentado se o seu uso for prolongado por mais de sete dias. Estes dados são importantes e podem corroborar os resultados deste estudo, uma vez que a

Piperacilina/tazobactam e o Meropenem ocupam o primeiro e o segundo lugar dos anti-bacterianos mais usados nas UCI em estudo, podendo este elevado uso ter contribuído, inclusive, para a elevada prevalência de IACS por *Candida albicans* observada. É estimado que os antibióticos contribuam para a colonização de *Candida* spp. por supressão da flora endógena bacteriana, principalmente no intestino e no tracto genital inferior, e consequentemente nas áreas superficiais adjuntas ao meato uretral. O uso racional de antibióticos e, particularmente, a descontinuação precoce dos anti-microbianos têm sido relacionados com a diminuição da flora emergente não-bacteriana. No entanto, a utilização terapêutica de largo espectro por tempo prolongado é devido, muitas vezes, à ausência e/ou demora do conhecimento do resultado do isolamento microbiológico pedido, sendo uma segurança para os clínicos na incerteza do microrganismo isolado e teste de sensibilidade aos antibióticos, pois permite a cobertura da maior parte dos microrganismos causadores de infecção. Muitas vezes, não é possível o isolamento microbiológico quando existem critérios clínicos indicadores de infecção, como por exemplo febre, Raio-X do tórax indicativo da infecção pulmonar, leucocitose elevada, entre outros. Inclusive, em situações de agravamento do quadro clínico, quando não é possível o isolamento microbiológico, a única alternativa para o médico é a prescrição de um anti-microbiano que tenha espectro alargado de cobertura da maior parte dos microrganismos causadores de infecção. Outra das causas prováveis para o inflacionamento dos casos de IACS do tracto urinário por *Candida albicans* observados nas UCI em estudo poderá ter sido devido a provável contaminação do produto enviado para a análise (neste caso, urina) com colónias de leveduras existentes na mucosa vaginal, em redor da algália.

Estas infecções poderiam ter sido classificadas mais correctamente como infecções do tracto reprodutor feminino, se tivesse havido a possibilidade de confirmação na enfermaria e não apenas pela consulta dos resultados de isolamentos microbiológicos nos produtos enviados para análise das UCI em estudo. A elevada percentagem de isolamentos de *Candida albicans* está concordante com a análise da utilização de anti-microbianos deste estudo, sendo o Fluconazol o quarto anti-microbiano mais prescrito nos doentes com IACS confirmada (13,7% das prescrições de anti-microbianos aos doentes com IACS confirmada), sendo o anti-fúngico de primeira linha utilizado em infecções por *Candida albicans*.

Um dos principais objectivos deste estudo foi conhecer a prevalência dos microrganismos resistentes aos anti-microbianos nas IACS detectadas, de modo a poder ser traçado o padrão de resistência das bactérias mais prevalentes e definir quais os anti-bacterianos mais adequados para o seu tratamento, com base no padrão de susceptibilidade observado.

A elevada prevalência de IACS por estirpes *Staphylococcus* spp. meticilina-resistente, nomeadamente de MRSA que foi a bactéria mais isolada, maioritariamente em infecções respiratórias, da corrente sanguínea e da ferida cirúrgica, resultados estes concordantes com outros estudos em UCI (28, 30, 68). Para além de ser um microrganismo com diversos mecanismos de virulência, com elevada capacidade de persistir em ambientes adversos e com potencial extraordinário para desenvolver resistência aos anti-microbianos (74), a elevada prevalência do MRSA neste estudo poderá ser explicada pela maior parte dos doentes serem doentes críticos mais susceptíveis. São doentes que,

segundo os dados de proveniência das UCI em estudo que mostram uma elevada percentagem de transferências de outros serviços, podem vir colonizados previamente dos serviços ou unidades de cuidado de saúde provenientes. Igualmente, podem haver factores que promovam o favorecimento de uma transmissão cruzada entre doentes e profissionais de saúde, nomeadamente ligados ao não cumprimento ou inadequado procedimento das regras básicas de higiene e controlo da infecção. A elevada prevalência de MRSA é uma epidemia actual observada em muitos países e, desde que foi descrita nos anos 60, a resistência à meticilina tem sido identificada em todo o Mundo, sendo actualmente uma pandemia estabelecida (28, 30, 75, 76). A percentagem elevada de IACS por MRSA observada neste estudo vai de encontro aos resultados de outros estudos realizados em UCI na Europa e EUA (23, 30) e também aos resultados do relatório anual da EARSS de 2007 que mostram a elevada prevalência de MRSA em Portugal nos últimos anos, sendo um dos países europeus com as maiores taxas. O relatório EARSS 2007 mostra também que os isolamentos de MRSA são mais elevados em UCI (35). Na Europa existem diferenças geográficas no que diz respeito à taxa de prevalência de MRSA, pois os países do Sul e Centro da Europa apresentam taxas muito elevadas, alguns excedendo os 50%, contrastando com a baixa prevalência de MRSA observada nos países do Norte da Europa, abaixo dos 5% (23, 30, 35, 77).

A maior parte das estirpes meticilina-resistente são resistentes a múltiplos anti-bacterianos, sendo essa co-resistência também diferente de região para região. No presente estudo, foi reportado a elevada multi-resistência *in vitro* a outros anti-microbianos, sendo que algumas estirpes de

*Staphylococcus* spp. metilina-resistente eram apenas susceptíveis *in vitro* à Vancomicina. Estes resultados são concordantes com outros estudos anteriores (23, 30, 65, 68), e podem explicar também o elevado número de prescrições médicas de Vancomicina durante o período de estudo. Este consumo elevado é particularmente preocupante, visto alguns estudos terem já reportado o isolamento de estirpes de MRSA com susceptibilidade intermédia à Vancomicina (36). Este facto parece estar associado com o tratamento prolongado com este anti-bacteriano por períodos superiores a um mês (36, 78). No presente estudo, não foram detectadas estirpes de *Staphylococcus* spp. resistentes *in vitro* à Vancomicina e Linezolid, permanecendo ainda estes anti-microbianos boas opções para tratar estas infecções nas UCI em estudo. No entanto, é crucial a sua vigilância do seu uso para além da resistência à Vancomicina, foram igualmente reportados isolamentos de estirpes MRSA resistentes ao Linezolid (68).

Estudos moleculares revelaram que a transmissão cruzada é um dos principais factores de propagação e formação de “clusters” de estirpes metilina-resistente pelo mundo (75). Assim, a implementação de medidas de controlo de infecção eficazes, rigorosas e agressivas podem ser cruciais no controlo desta epidemia, sendo importantes ainda na protecção dos antibióticos actualmente eficazes, como demonstram as políticas de combate a este fenómeno existentes nos países nórdicos, como por exemplo na Holanda, onde a prevalência de MRSA é baixa (79).

As IACS por *Enterococcus* spp. neste estudo foram principalmente infecções da corrente sanguínea e intra-abdominais, pois sendo uma bactéria comensal do sistema gastrointestinal, em situações de quebra desta simbiose,

está associada a peritonites e abscessos intra-abdominais, mais habituais em doentes de UCI cirúrgicos. No presente estudo, foram observadas percentagens elevadas de resistência *in vitro* à Cefuroxima, Co-trimoxazol e Eritromicina, não tendo sido registadas resistências à Vancomicina (VRE) e Teicoplanina. No entanto, essa realidade já é existente em outros hospitais e tem sido referenciada em inúmeros estudos, principalmente os realizados em UCI norte-americanas (27, 28, 65, 68). Na Europa, a prevalência de estirpes VRE continua a crescer mas, em Portugal observa-se um decréscimo gradual nos últimos 4 anos, tendo descido de 49% em 2003 para 29% em 2007 (35). A crescente prevalência de VRE continua a afligir muitos hospitais devido ao facto de serem responsáveis por graves surtos epidémicos hospitalares de infecções resistentes à terapêutica disponível, sendo imprescindível um esforço contínuo das comissões hospitalares de controlo de infecção.

Relativamente à análise dos perfis de resistência *in vitro* dos bacilos Gram-negativo isolados nas IACS confirmadas, na globalidade foi descrita uma menor resistência à Amicacina relativamente às Fluoroquinolonas, o que demonstra uma maior utilização destas últimas em detrimento dos Aminoglicosidos, provavelmente devido a elevadas taxas de resistências anteriores e também à sua toxicidade oto/renal, que limita o seu uso em doentes idosos. A resistência à Ciprofloxacina foi muito elevada nas IACS por *Pseudomonas aeruginosa* e *Escherichia coli*, resultados consistentes com outros estudos (65, 67, 69, 80), o que reflecte uma utilização extensa anterior de Fluoroquinolonas nas UCI em estudo e/ou mesmo no hospital, podendo ser associada ao facto de ter sido descrita uma elevada taxa de proveniência dos

doentes por transferência de outros serviços, onde o doente poderá ter sido colonizado com bactérias resistentes.

Em UCI, as IACS causadas por *Pseudomonas aeruginosa* são muitas vezes infecções graves, tendo sido o terceiro microrganismo mais isolado, maioritariamente em IACS respiratórias (51,5%) e da corrente sanguínea (24,2%). Sendo um microrganismo que se adapta rapidamente e desenvolve resistência em 10% dos doentes em tratamento (81), foi pertinente investigar a sua associação com os anti-bacterianos utilizados. A análise do perfil de resistência *in vitro* revelou maioritariamente resistência a Aztreonam, Ceftazidima, Ciprofloxacina, Piperacilina, Gentamicina, Imipenem e Meropenem. A elevada resistência à Ceftazidima parece estar relacionada com o seu consumo, visto ter sido a segunda Cefalosporina mais consumida nas UCI neste estudo, sendo este valor acima das taxas mais elevadas observadas nos hospitais europeus em 2007, ocorrendo o mesmo facto com Piperacilina, Gentamicina e Meropenem (35). No entanto, não foram registadas resistências *in vitro* para Piperacilina/tazobactam, visto tazobactam ser um inibidor das  $\beta$ -lactamases (apenas ineficaz contra AmpC  $\beta$ -lactamase), permanecendo ainda um antibiótico eficaz no tratamento das IACS por *Pseudomonas aeruginosa* nas UCI em estudo. A Amicacina mostrou ser uma opção visto ter apresentado resistência *in vitro* em apenas 6,1% dos isolamentos de *Pseudomonas aeruginosa*. No entanto, cerca de 72,7% dos isolados de *Pseudomonas aeruginosa* foram sensíveis ao Meropenem, permanecendo ainda eficaz para estas infecções, corroborada em outros estudos (68). Sendo um microrganismo altamente adaptável no intuito de se tornar resistente à terapêutica instituída no momento, é importante a

implementação de orientações terapêuticas com base no conhecimento actual e rigoroso da ecologia do meio ambiente das unidades de saúde. No entanto, é necessária cautela pois estudos genéticos mostram que as diferentes alternativas terapêuticas podem seleccionar mecanismos de resistência diferentes em *Pseudomonas aeruginosa*, conferindo resistência cruzada, sendo imprescindível portanto avaliar cuidadosamente o impacto das estratégias locais terapêuticas implementadas.

O consumo crescente de Carbapenemes pode justificar o aumento de isolamentos de estirpes *Pseudomonas* spp. multiresistentes nos últimos anos, como observado em um estudo recente efectuado durante três anos em um hospital português (82). No presente estudo, foi observada uma relação directa entre o aumento do número de unidades consumidas de Meropenem e a ocorrência de IACS por *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a Meropenem, entre os meses de Janeiro a Abril de 2008. No entanto, em Maio o consumo de Meropenem diminuiu, tendo sido mantido o número de bactérias isoladas nos meses seguintes. Graficamente, pode ser inferida uma relação positiva, mas estatisticamente esta correlação não é significativa e foi muito reduzida ( $r=+0,084$ ,  $p=0,875$ ). O estudo MYSTIC (83) procurou estabelecer relações causais directas entre o aumento do uso de anti-microbianos e o aumento de resistências, no entanto esta relação tem sido difícil de provar com rigor e clareza, pois os métodos de monitorização ainda não são ideais, podendo ser os resultados influenciados por diversos factores. Esses factores podem estar ligados ao consumo de anti-microbianos, tais como intervenções terapêuticas (alteração cíclica de protocolos terapêuticos, alteração da duração e das dosagens utilizadas anteriormente, entre outras) ou medidas de controlo de



infecção durante o período de recolha de dados que não estavam previstas e também dificuldades na definição de consumo de anti-microbianos. Para além de os resultados deste estudo poderem ter sido influenciados pelos factores anteriores, a não confirmação de correlação entre o consumo de Meropenem e o isolamento de *Pseudomonas aeruginosa* resistente *in vitro* a Meropenem pode também ter sido prejudicada pela amostra reduzida do estudo.

Nas IACS por *Escherichia coli*, estas foram maioritariamente infecções do tracto urinário e da ferida cirúrgica, sendo que os resultados obtidos foram semelhantes aos de estudos anteriores que apontam taxas elevadas de resistência a Aminopenicilinas, Fluoroquinolonas, Aminoglicosidos e Cefalosporinas de 3ª geração em Portugal. Estas taxas estão relacionadas com o elevado uso de Aminopenicilinas e Quinolonas a nível hospitalar e comunitário para o tratamento de infecções urinárias por *Escherichia coli* no nosso país (35). Assim, no presente estudo os anti-bacterianos com maior sensibilidade em IACS por *Escherichia coli* são os Carbapenemes e Piperacilina/tazobactam.

Nas IACS por *Klebsiella* spp., estas foram maioritariamente infecções do tracto urinário e da corrente sanguínea, sendo *Klebsiella pneumoniae* a segunda causa de infecções urinárias depois de IACS por *Escherichia coli*. Relativamente ao perfil de resistência foram observadas resistências marcadas à Ampicilina, Cefuroxima e Amoxicilina/ ácido clavulânico, estando associadas aos seus níveis de consumos elevados em UCI e na generalidade dos serviços clínicos do hospital. De salientar que as resistências à Ceftazidima, Ciprofloxacina, Gentamicina e Tobramicina foram observadas em apenas uma estirpe, sendo que resultados de estudos anteriores em UCI europeias e norte-

americanas (75, 84), mostram prevalências elevadas de resistência em Portugal desta estirpe à Ceftazidima, provavelmente devido à produção de  $\beta$ -lactamases (35). Assim, no presente estudo os anti-bacterianos com maior sensibilidade em IACS por *Klebsiella* spp. foram os Carbapenems e Piperacilina/tazobactam.

As IACS por *Enterobacter* spp. foram maioritariamente infecções respiratórias e da corrente sanguínea, tendo sido observada uma elevada resistência à Ampicilina, Amoxicilina/ ácido clavulânico e Cefalosporinas de 1ª geração que podem estar associadas aos níveis de consumos elevados destes anti-bacterianos nas UCI e na globalidade dos serviços clínicos do hospital. De salientar que a resistência à Ceftazidima foi observada em apenas um isolamento, sendo que resultados de estudos anteriores em UCI europeias (35, 75) e norte-americanas (28), mostram prevalências elevadas destas estirpes a Cefalosporinas de 3ª geração (nomeadamente à Ceftazidima), provavelmente devido à produção de  $\beta$ -lactamases de espectro alargado. Assim, os Carbapenems, Ciprofloxacina e Ceftazidima permanecem os anti-bacterianos com perfil de sensibilidade *in vitro* mais elevado em IACS por *Enterobacter* spp. nas UCI do HFF.

De salientar ainda o facto de terem sido observadas seis IACS por *Acinetobacter baumannii* que demonstrou níveis elevados de resistência *in vitro* a vários dos anti-bacterianos mais utilizados nas UCI em estudo. Devido ao número reduzido de isolamentos, não faz sentido extrair conclusões mas, no entanto, estas estirpes apresentaram uma maior susceptibilidade de 83,3% à Amicacina, Tobramicina, Aztreonam e Tigeciclina.

De um modo geral, e tomando como base a análise do perfil de resistência *in vitro* dos bacilos Gram-negativo isolados nas IACS detectadas, é possível inferir sobre a sua susceptibilidade aos anti-microbianos mais utilizados nas UCI em estudo. Assim, a Piperacilina/tazobactam mostrou ser uma opção válida, visto não ter sido detectada resistência nos bacilos Gram-negativo isolados. Embora tenha sido frequente a resistência à Piperacilina, não poderá ser feita a extrapolação para a associação Piperacilina/tazobactam não pode ser feita, pois o tazobactam é um inibidor das  $\beta$ -lactamases. De igual modo, o Meropenem demonstrou um perfil de sensibilidade elevado na maior parte das IACS por Gram-negativo, excepto para 27,3% das IACS por *Pseudomonas aeruginosa* e 66,7% das IACS por *Acinetobacter baumannii*, que mostraram resistência a este antibiótico. Estes resultados são coincidentes com outros estudos realizados nos EUA e Europa que demonstraram a ainda elevada eficácia dos Carbapenemes contra IACS por Gram-negativo (30, 35, 67, 69).

O impacto das IACS na mortalidade, no custo da terapêutica anti-microbiana e no tempo de internamento nas UCI em estudo foi um dos objectivos igualmente proposto. Os resultados foram concordantes com a realidade associada à problemática das IACS já descritos em inúmeros estudos publicados. Nos doentes com IACS confirmada, a duração da terapêutica anti-microbiana foi mais prolongada (18,7 dias para 8,6 dias nos doentes sem IACS confirmada), tendo sido este resultado estatisticamente significativo ( $p < 0,001$  (IC:99%)), fazendo os doentes com infecção, em média, mais 10 dias de tratamento com anti-microbianos. Esta duração média de tratamento com anti-

microbianos nos dois grupos deixa também transparecer a utilização prolongada de tratamento, sendo um parâmetro contribuinte para a elevada taxa de resistência *in vitro* aos anti-bacterianos observada neste estudo. A média do número de anti-microbianos prescritos ao grupo de doentes com IACS confirmada foi igualmente superior e estatisticamente significativo ( $p < 0,01$  (IC:99%)), sendo esta média de 3,1 anti-microbianos *versus* 1,9 anti-microbianos no grupo de doentes sem IACS confirmada. Estes dois parâmetros contribuem para o aumento dos custos da terapêutica anti-microbiana no grupo de doentes com IACS confirmada, nos quais os valores médios atingiram os 1024 euros, contra 276 euros no grupo de doentes sem IACS confirmada ( $p < 0,01$  (IC:99%)). Assim, os doentes com IACS confirmada tiveram um custo médio adicional com a terapêutica anti-microbiana de cerca de 750 euros por doente. Em um estudo que avalia o impacto económico das IACS em UCI, foi igualmente observada uma relação estatisticamente significativa entre os custos totais hospitalares mais elevados e a ocorrência das IACS (85). Vandijck *et al* (2008), também demonstraram a associação estatisticamente significativa entre as IACS da corrente sanguínea adquiridas em UCI e o custo diário da antibioticoterapia, que foi mais elevado nos doentes com infecção (86). Estas considerações são concordantes com o facto de as IACS em UCI serem frequentemente graves, provocadas por microrganismos multi-resistentes, pelo facto de os doentes estarem em estado crítico e também por serem infecções difíceis de tratar, que prolongam a estadia do doente e com um custo de tratamento mais elevado. Estes resultados podem também ser discutidos através de duas perspectivas que não englobavam o âmbito do presente estudo, mas que são importantes referir. O facto de o grupo dos casos com

IACS confirmada apresentaram maior número de antibióticos prescritos, maior duração de tratamento e consequentemente maior custo com terapêutica, tanto pode ser interpretado pela vertente de este grupo ter necessidade de tratamento mais agressivo e prolongado devido à infecção, mas também, por outro lado, pelo facto de o uso prolongado de antibioticoterapia ser um factor de risco para a ocorrência de IACS, visto contribuir para a selecção de microrganismos resistentes.

Relativamente ao tempo de internamento nas UCI em estudo, este foi marcadamente superior no grupo de doentes com IACS confirmada, sendo igualmente esta relação estatisticamente significativa ( $p < 0,001$  (IC:99%)). O aumento médio de 15 dias de internamento nos doentes com IACS confirmada também pode ser analisado por duas vertentes, visto que o tempo de internamento prolongado, normalmente superior a sete a dez dias, é um factor de risco para a ocorrência de IACS, pois engloba uma exposição prolongada a outros factores de risco, como foi demonstrado por alguns estudos (87, 88). Por outro lado, é compreensível que a ocorrência de IACS promove um aumento da permanência hospitalar. Pittet *et al* (1994) observaram em UCI cirúrgicas que os doentes que sofreram IACS da corrente sanguínea tiveram um tempo de internamento na UCI duas vezes superior relativamente ao grupo controlo, tendo sido igualmente mais elevado o tempo de internamento total no hospital nos doentes sobreviventes que sofreram IACS, tendo consequentemente custos hospitalares acrescidos (89). Os mesmos resultados foram observados em um estudo realizado em UCI de 49 hospitais em Espanha (90). Outro estudo coorte mostrou igualmente o mesmo incremento no tempo de internamento, nos custos e na taxa de mortalidade no grupo de doentes que

sofreu pneumonias nosocomiais durante cinco anos em seis UCI na Argentina (91).

No presente estudo, foi observado que cerca de 37,6% dos doentes com IACS confirmada faleceram no decurso do internamento, contra cerca de 21,7% de óbitos nos doentes sem IACS confirmada. Apesar de haver uma associação estatisticamente significativa entre a ocorrência de IACS e o número de óbitos ( $p=0,033$ ), não pode ser afirmado que a ocorrência de IACS tenha sido a causa directa de morte dos doentes, visto não terem sido avaliadas as notas de óbito. Outra razão para tal, é o facto de que a infecção pode ter representado apenas mais uma complicação e/ou consequência de um quadro clínico de difícil resolução que, mesmo sem a ocorrência de IACS, teria uma probabilidade elevada de culminar na morte do doente. Adicionalmente, é pertinente ter em conta que a esmagadora maioria destes doentes eram idosos (média de idades = 68,8 anos). No entanto, pode e deve ser equacionada a possibilidade de as taxas de IACS influenciarem as taxas de mortalidade de um serviço, existindo inúmeros dados da literatura publicados que visam avaliar esta relação. Em um artigo que avaliou o impacto das IACS da corrente sanguínea, a mortalidade bruta foi de 50% para os casos *versus* 15% para os controlos ( $p < 0,001$ ) (89). Em outro estudo onde se avaliou o impacto das infecções adquiridas em UCI na mortalidade, independentemente se o doente ingressava com infecção da comunidade ou não, a mortalidade foi sempre mais elevada no grupo de doentes com infecção adquirida na UCI, relativamente aos grupos comparativos, assumindo esta ocorrência como factor de risco independente para a mortalidade hospitalar (92).

Outro artigo recente que pretendeu aferir o *outcome* das infeções da corrente sanguínea por MRSA adicionou outra variável que, possivelmente, está associada à falência da terapêutica e mostrou haver uma relação estatisticamente significativa entre a ocorrência desta infeção e a mortalidade, que foi a elevada percentagem destes doentes apresentarem antibioticoterapia empírica inicial inadequada (93). A terapêutica empírica anti-bacteriana não concordante com o teste de sensibilidade *in vitro* aos anti-microbianos dos doentes com IACS também tem sido um parâmetro estudado relativamente à morbilidade e mortalidade em doentes críticos. No presente estudo, no grupo de doentes com IACS foi observada uma percentagem elevada de casos com terapêutica empírica inadequada ao teste de sensibilidade aos anti-bacterianos (83,7%) e uma elevada mortalidade registada nestes doentes (37,6%). Em um artigo, observou-se que a percentagem de casos com terapêutica empírica inadequada foi mais baixa (34,3%), no entanto a taxa de mortalidade foi mais elevada nestes, tendo sido estatisticamente significativa relativamente a doentes com infeção que tiveram terapêutica empírica adequada (94). A elevada percentagem observada no presente estudo poderá estar relacionada com a elevada prevalência de IACS por Gram-positivo metilicina-resistente e por *Candida albicans* que requerem terapêutica específica que, salvo raras exceções, não deve ser iniciada empiricamente e sim após a confirmação laboratorial. O início de antibioticoterapia adequada, após o resultado da cultura estar disponível, é importante mas, muitas vezes, não é possível o ajuste atempado devido à escassez de profissionais de saúde existentes nas UCI do HFF. Outro factor importante é o facto de ser pertinente o ajuste da taxa de mortalidade à idade do doente e severidade da doença pois, em alguns

estudos em que esse ajuste foi feito, não foi observada associação entre a terapêutica empírica inadequada e a mortalidade (95-97). A importância desse ajuste é explicada pelo facto de poder haver casos de doentes com mais comorbilidades e em estado clínico mais grave que propiciam para IACS mais graves no grupo onde a mortalidade foi mais elevada, independentemente se a antibioticoterapia empírica ser adequada ou não. Kang *et al* (2004) observaram que, mesmo com terapêutica empírica inadequada, quando o ajuste da terapêutica é feito de acordo com o teste de susceptibilidade e até 48 horas após o conhecimento do resultado, não existem diferenças estatisticamente significativas entre o grupo de doentes com e sem IACS confirmadas relativamente à taxa de mortalidade. O mesmo artigo refere ainda que doentes imunocompetentes poderão não necessitar de terapêutica empírica imediata e que o início da antibioticoterapia deve ser orientado apenas quando o resultado da cultura estiver disponível. Pode inclusive haver benefício com esta acção, no sentido de evitar a selecção de microrganismos resistentes, contribuindo para a racionalização da terapêutica (97).

Assim, o grau de relação entre a ocorrência de IACS e a mortalidade, bem como o impacto da terapêutica empírica inadequada, ainda não estando completamente clarificados, são reconhecidos como possíveis factores contribuintes para o agravamento do estado clínico dos doentes, pelo que são necessários mais estudos rigorosos e padronizados nesta área esclarecedores desta problemática ainda controversa.



## 6. LIMITAÇÕES DO ESTUDO

No decorrer do estudo, verificaram-se algumas dificuldades e limitações do método adoptado, umas já previstas na elaboração do protocolo que introduziram mais morosidade ao método, e outras de carácter de definição do tipo de infecção que podem ter contribuído para erros associados à detecção dos casos. Estas dificuldades/limitações foram já referidas essencialmente ao longo da discussão e apresentam-se resumidamente de seguida:

1) As IACS detectadas foram apenas as confirmadas por isolamento microbiológico, não sendo um método de detecção adequado para detectar as IACS nas quais o isolamento não foi pedido pelo(s) médico(s) assistente(s), ou nas quais não foi possível o isolamento do microrganismo laboratorialmente;

2) Foram classificadas como IACS todos os isolamentos de microrganismos 48 horas após a data de internamento nas UCI em estudo, não tendo sido possível a confirmação de infecção clínica com sintomatologia associada (temperatura inferior a 36°C ou superior a 38°C, leucocitose elevada, calafrios, Raio-X indicador de infecção, entre outros); para colmatar esta situação, foi incluído um segundo critério indicador de infecção que foi a existência de antibioticoterapia prescrita;

3) Apenas é possível afirmar que as IACS encontradas foram detectadas nas UCI em estudo, pois não era do âmbito do estudo a análise do perfil genético das bactérias isoladas. Assim, não é possível afirmar, apesar da sua detecção nas UCI em estudo, que a bactéria tenha sido adquirida nessas

mesmas UCI, pois pode ter sido adquirida em outras unidades de saúde prévias ao internamento na UCI, em outros serviços de proveniência do HFF e/ou por colonização do doente em causa;

4) Devido à impossibilidade de ser feita a confirmação da aquisição da infecção na UCI em estudo, foi também complicado estabelecer uma associação entre a multi-resistência e os níveis de consumo de anti-bacterianos da UCI, visto poderem ter sido adquiridas em outros serviços do hospital que têm diferentes perfis de utilização de anti-bacterianos e que possam ter colonizado o doente, previamente ao internamento nas UCI;

5) Os relatórios disponíveis que foram consultados para a análise dos perfis de resistência *in vitro* dos microrganismos isolados nas IACS detectadas foram os relatórios clínicos fornecidos aos médicos e disponíveis em rede informática interna do hospital, que apenas referem a informação relativa aos anti-microbianos disponíveis no HFF. Não foi possível a consulta os relatórios analíticos efectuados pelo laboratório, não sendo portanto possível analisar o perfil de resistência *in vitro* à totalidade dos anti-bacterianos testados;

6) Os níveis de consumo de anti-microbianos utilizados correspondem às unidades de fármaco enviadas para as UCI em estudo e foram obtidos através da base de dados dos Serviços Farmacêuticos, podendo não corresponder à quantidade real de anti-microbianos administrados aos doentes internados nas UCI do estudo.

## 7. CONCLUSÕES

A vigilância epidemiológica das IACS deve ser uma prioridade em qualquer hospital. Este estudo, em consonância com outros realizados em UCI, mostrou uma prevalência elevada de IACS por microrganismos resistentes, especialmente por *Staphylococcus aureus* meticilina-resistente e *Pseudomonas aeruginosa*. No entanto, um aspecto positivo observado neste estudo foi não terem sido isolados *Enterococcus* vancomicina-resistente, apesar de a Vancomicina ter sido um dos anti-bacterianos mais utilizados no estudo.

Apesar da utilização massiva de antibióticos de largo espectro observada, os anti-bacterianos Piperacilina/tazobactam e Meropenem ainda permanecem com um perfil de sensibilidade *in vitro* elevado e constituem uma boa opção para as IACS graves por Gram-negativo, permanecendo a Vancomicina e Linezolid ainda eficazes para o tratamento de IACS por *Staphylococcus* spp. meticilina-resistente. No entanto, é pertinente a vigilância contínua da utilização destes antibióticos de modo a ser controlada a elevada prevalência das infecções fúngicas associadas ao seu uso prolongado, permitindo também a monitorização de possíveis aumentos das taxas de resistência aos mesmos.

A investigação relativa às variáveis associadas à ocorrência de IACS corroborou dados já publicados, tendo mostrado um impacto estatisticamente significativo no tempo de internamento, na duração de antibioticoterapia, no número médio de anti-microbianos prescritos, no custo de anti-bacterianos e na mortalidade. De realçar ainda o facto de serem necessários mais estudos para

clarificar esta última associação obtida, pois não foi tido em linha de conta o estado clínico e severidade dos doentes incluídos no estudo.

Este estudo é importante porque contribui para a monitorização do uso de anti-microbianos e vigilância de IACS por microrganismos resistentes no HFF. O estudo das IACS é sempre um projecto difícil devido à pouca existência de indicadores fidedignos e relevantes para o estudo, nomeadamente o índice de severidade da doença, *case-mix* da população, dados de utilização de anti-microbianos e de resistência rigorosos. A vigilância da utilização de anti-microbianos em meio hospitalar pode ajudar ainda a distinguir serviços problemáticos, onde podem ser observadas as taxas de resistência elevadas. Adicionalmente, a transmissão cruzada poderá ter um papel importante nas taxas elevadas de IACS, no entanto, é necessária a caracterização do perfil genético dos microrganismos isolados para a confirmação de existência local de “nichos bacterianos” geneticamente semelhantes.

Na era onde a prestação de cuidados de saúde continuados fora do hospital assume gradualmente mais importância, é importante o conhecimento da realidade do facto de o aparecimento de novos anti-bacterianos estar praticamente estagnado e de que a resistência aos anti-microbianos passou já fronteiras e encontra-se disseminada na comunidade. Para evitar que a célebre frase *Bad Bugs, No Drugs* seja uma realidade frequente a nível hospitalar e que, rapidamente, voltemos à era pré-antibióticos, são necessários mais estudos neste âmbito, não só a nível hospitalar, mas também a nível da comunidade local, regional e nacional.

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Antunes, Francisco. Infecção hospitalar in Manual sobre Doenças Infecciosas, Lisboa: Permanyer Portugal 2003, Secção 23: 453-455.
2. Wenzel, Richard P. Historical perspectives for the new millennium. In: Prevention and Control of Nosocomial Infections. 4ª Edição. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins 2003: 3-13.
3. MA, Martins. Aspectos históricos gerais. In: Manual de Infecção Hospitalar – Epidemiologia, Prevenção e Controlo. 2ª Edição. Brasil : MEDSI 2000: 3-9.
4. World Health Organization. World Alliance for Patient Safety, Global Patient Safety Challenge 2005-2006: Clean World Alliance for Patient Safety, Global Patient Safety Challenge 2005-2006. World Health Organization. (<http://www.who.int/patientsafety/en/>).
5. World Health Organization. World alliance for Patient Safety: Forward Programme. Geneva, World Health Organization 2008.
6. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC Definitions for nosocomial infections. In: Olmsted RN, editor. APIC Infection control and applied epidemiology: principles and practice. Saint Louis : Mosby, 1996: A1-A20.
7. McKane L, Kandel J. Nosocomial infections: In: Microbiology, Essentials and applications. 2ª Edição. New York : McGraw-Hill, Inc 1996: 680-702.
8. Gaynes, RP. Surveillance of nosocomial infections: a fundamental ingredient for quality. Infect Control Hosp Epidemiol 1997, 18: 475-8.
9. Burke, JP. Infection Control – A Problem for Patient Safety 651-656. N Engl J Med 2003, 348 (7): 651-6.

10. Prevention of Hospital Acquired Infections – A Practical Guide. 2ª Edição. s.l. : World Health Organization, 2002.
11. Control, Centers for Disease. Public Health Focus: surveillance, prevention and control of nosocomial infections. MMWR 1992, 41: 783-7.
12. Van Saene HKF, Damjanovic V, Murray AE, De La Cal MA. How to classify infections in intensive care units – the carrier state, a criterion whose time as come? J Hosp Infect 1996, 33: 1-12.
13. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections. (published erratum appears in: Am J Infect Control 1988 Aug;16(4):177). Am J Infect Control (Erratum in: Am J Infect Control 1988 Aug;16(4):177) 1988, 16 (3): 128-140.
14. Horan TC, Gaynes RP, Martone HJ, Jarvis HR, Emori TG. CDC Definitions of Nosocomial Surgical Site Infections, 1992: a modification of surgical wound infections. Am J Infect Control 1992, 20: 271-4.
15. Crowe MJ, Cooke EM. Review of case definitions for nosocomial infection--towards a consensus. Hosp Infect 1998, 39(1): 3-11.
16. Tikhomirov, E. WHO Programme for the Control of Hospital Infections. Chemiotherapia 1987, 3: 148-151.
17. Mayon-White RT, Duce G, Kereselidze T, Tikomirov E. An international survey of the prevalence of hospital-acquired infection. J Hosp Infect 1988, 11 (Supplement A): 43-8.
18. Pina E. Inquérito de Prevalência de Infecções Nosocomiais nos Hospitais. Projecto Controlo de Infecção. s.l. : DDSFG, 1994.

19. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. NNIS. Nosocomial infections in combined medical-surgical intensive care units in the United States. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000, 21: 510-5.
20. Emmerson AM, Enstone JE, Griffin M, Kelsey MC, Smyth ET. The second national prevalence survey of infection in hospitals – overview of the results. *J Hosp Infect* 1996, 32: 175-90.
21. Cruse PJE, Ford R. The Epidemiology of Wound Infection. A 10 year prospective study of 62 939 wounds. *Surg Clin North Am* 1980, 60: 27-40.
22. Horan TC, Culver DH, Gaynes RP, Jarvis WR, Edwards JR, Reid CR. Nosocomial infections in surgical patients in the United States, January 1986-June 1992 (NNIS). System. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1993, 14(2): 73-80.
23. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM *et al.* The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA* 1995, 274 (8): 639-44.
24. Gaynes R, Edwards JR. Overview of Nosocomial Infections caused by Gram-negative Bacilli. *Clin Infect Dis* 2005, 41: 848-54.
25. Carlet J, Ben AA, Chalfine A. Epidemiology and control of antibiotic resistance in the intensive care unit. *Curr Opin Infect Dis* 2004, 17: 309-316.
26. Kollef MH, Fraser VJ. Antibiotic resistance in the intensive care unit. *Ann Intern Med* 2001, 134: 298-314.
27. Archibald L, Phillips L, Monnet D, McGowan JE, Tenover F, Gaynes R. Antimicrobial resistance in isolates from inpatients and outpatients in the United States: increasing importance of the intensive care unit. *Clin Infect Dis* 1997, 24: 211-5.

28. Fridkin SK, Steward CD, Edwards JR et al. Surveillance of antimicrobial use and antimicrobial resistance in United States hospitals: Project ICARE Phase 2. Clin Infect Dis 1999, 29: 245-52.
29. Weinstein, RA. Nosocomial infection update. Emerg Infect Dis 1998, 4: 416-20.
30. Diekema DJ, Pfaller MA, Schmitz FJ, Smayevsky JB, Jones RN and The SENTRY Participants Group. Survey of Infections Due to Staphylococcus Species: Frequency of Occurrence and Antimicrobial Susceptibility of Isolates Collected in the United States, Canada, Latin America, Europe, and the Western Pacific Region for the SENTRY Antimicrobial Surveillance. Clin Infect Dis 2001, 32 (Suppl 2): S114-32.
31. Gebhardt DO. MRSA in The Netherlands: preventive measures raises a moral issue. J Med Ethics 2003, 29: 212.
32. Layton MC, Hierholzer WJ, Patterson JE. The evolving epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at a university hospital. Infect Control Hosp Epidemiol 1995, 16: 12-7.
33. Solberg CO. Spread of *Staphylococcus aureus* in hospitals: causes and prevention. Scand J Infect Dis 2000, 32: 587-95.
34. Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. Clin Infect Dis 2003, 36(1): 53-9.
35. European Centre for Disease Prevention and Control. European Antimicrobial Resistance Surveillance System Annual Report 2007. The Netherlands, 2008.



36. Hiramatsu K. The emergence of *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin in Japan. *Am J Med* 1998, 104: 7S-10S.
37. Smith TL, Pearson ML, Wilcox KR. Emergence of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. Glycopeptide-Intermediate *Staphylococcus aureus* Working Group. *N Engl J Med* 1999, 340: 493-501.
38. Morris JG, Shay DK, Hebden JN *et al*. Enterococci resistant to multiple antimicrobial agents, including vancomycin. *Ann Int Med* 1995, 123: 250-9.
39. Tornieporth NG, Roberts RB, John J, Hafner A, Riley CW. Risk factors associated with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* infection or colonization in 145 matched case patients and control patients. *Clin Inf Dis* 1996, 23: 767-72.
40. Dahms RA, Johnson EM, Statz CL, Lee JT, Dunn DL, Beiman GJ. Third generation cephalosporins and vancomycin as risk factors for postoperative VRE infection. *Arch Surg* 1998, 132: 1343-6.
41. Rice LB. Emergence of vancomycin-resistant *enterococci*. *Emerg Infect Dis* 2001, 7: 183-7.
42. Murray BE. Vancomycin-resistant enterococcal infections. *N Engl J Med* 2000, 342: 710-21.
43. Carmeli Y, Eliopoulos G, Mozaffari E, Samore M. Health and economics outcomes of vancomycin-resistant *enterococci*. *Arch Intern Med* 2002, 162: 2223-8.
44. Jacobson KL, Cohen SH, Inciardi JF. The relationship between antecedent antibiotic use and resistance to extended-spectrum cephalosporins in group 1 beta-lactamase-producing organisms. *Clin Inf Dis* 1995, 21: 1107-13.

45. Rice LB, Willey SH, Papanicolaou GA, Eliopoulos GM, Moellering RC, Jacoby GA. Outbreak of Ceftazidime resistance caused by extended-spectrum beta-lactamases at a Massachusetts chronic-care facility. *Antimicrob Ag Chemoth* 1990, 34: 2193-9.
46. Neuhauser MM, Weinstein RA, Rydman R *et al*. Antibiotic resistance among Gram-negative bacilli in US intensive care units: implications for fluoroquinolone use. *JAMA* 2003, 289: 885-8.
47. Turner PJ. MYSTIC (Meropenem Yearly Susceptibility Test information Collection): a global overview. *J Antimicrob Chemother* 2000, 46: 9-23.
48. Garcia-Rodriguez JA, Jones RN. MYSTIC Programme Study Group. Antimicrobial resistance in Gram-negative isolates from European intensive care units: data from the Meropenem Yarly susceptibility Test Information Collection (MYSTIC) programme. *J Chemother* 2002, 14: 25-32.
49. Hanberger H, Garcia-Rodriguez JA, Gobernado M *et al*. Antibiotic Susceptibility Among Aerobic Gram-negative Bacilli in Intensive Care Units in 5 European Countries. *JAMA* 1999, 281(1): 67-71.
50. Saúde, Direcção Geral de. Programa Nacional Controlo de Infecção – Vigilância Epidemiológica ([www.insarj.pt](http://www.insarj.pt)).
51. Haley RW, Culver DH, White JW *et al*. The efficacy of infection surveillance and control programs in preventing nosocomial infections in US hospitals. *Am J Epidemiol* 1985, 121: 182-205.
52. Despacho da Direcção Geral da Saúde. Diário da República, II Série, nº 246, 14879 de 23 de Outubro 1996.
53. Melo-Cristino J, Marques-Lito L, Pina E. The control of hospital infection in Portugal. *J Hosp Infect* 2002, 51: 85-8.

54. Guidelines for Environmental Infection Control in Healthcare facilities. Recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. MMWR 2003, 52: 1-44.
55. Kampf G, Kramer A. Epidemiologic Background on Hand Hygiene and Evaluation of the Most Important Agents for Scrubs and Rubs. Clin Microbiol Rev 2004, 17: 863-93.
56. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L, Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Management of Multidrug-Resistant Organisms In Healthcare Settings, 2006. Centers for Disease Control and Prevention .
57. Evans RS, Classen DC, Pestotnik SL, Lundsgaarde HP, Burke JP. Improving empiric antibiotic selection using computer decision support. Arch Intern Med 1994, 154 (8): 878-84.
58. Pestotnik SL, Classen DC, Evans RS, Burke JP. Implementing antibiotic practice guidelines through computer-assisted decision support: clinical and financial outcomes. Ann Intern Med 1996, 124 (10): 884-90.
59. McGowan JE, Gerding DN. Does antibiotic restriction prevent resistance? New Horizons 1996, 4: 370-6.
60. Rahal JJ, Urban C, Horn D *et al.* Class restriction of cephalosporin use to control total cephalosporin resistance in nosocomial *Klebsiella*. JAMA 1998, 280 (14): 1233-7.
61. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S *et al.* The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. Chest 2000, 118(1): 146-55.

62. Lodise TP, McKinnon PS, Swiderski L, Rybak MJ. Outcome analysis of delayed antibiotic treatment for hospital-acquired *Staphylococcus aureus* bacteremia. Clin Infect Dis 2003, 36(11): 1418-23.
63. Garnacho-Montero J, Garcia-Garmendia JL, Barrero-Almodovar A, Jimenez-Jimenez FJ, Perez-Paredes C, Ortiz-Leyba C. Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. Crit Care Med 2003, 31(12): 2742-51.
64. Gaynes R. The impact of antimicrobial use on the emergence of antimicrobial-resistant bacteria in hospitals. Infect Dis Clin North Am 1997,11: 757-65.
65. Zhanel GG, DeCorby M, Laing N *et al* e Canadian Antimicrobial Resistance Alliance (CARA), Hoban DJ. Antimicrobial-Resistant Pathogens in Intensive Care Units in Canada: Results of the Canadian National Intensive Care Unit (CAN-ICU) Study, 2005-2006. Antimicrob Agents Chemother 2008, 52(4):1430-7.
66. Ylipalosaari P, Ala-Kokko TI, Laurila J, Ohtonen P, Syrjälä H. Epidemiology of intensive care unit (ICU)-acquired infections in a 14 month prospective cohort study in a single mixed Scandinavian university hospital ICU. Acta Anaesthesiol Scand 2006, 50: 1192-7.
67. Lockhart SR, Abramson MA, Beekmann SE *et al*. Antimicrobial resistance among gram-negative bacilli as causes of infections in intensive care unit patients in the United States between 1993 and 2004. J Clin Microbio 2007, 45: 3352-9.
68. Streit JM, Jones RN, Sader HS, Fritsche TR. Assessment of pathogen occurrences and resistance profiles among infected patients in the intensive

care unit: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (North America, 2001). Intern J Antimicrobial Agents 2004, 24: 111-8.

69. Rhomberg PR, Fritsche TR, Sader HS and Jones RN. Antimicrobial susceptibility pattern comparisons among intensive care unit and general ward gram-negative isolates from meropenem yearly susceptibility test information collection program (USA). Diagn Microbiol Infect Dis 2006, 56: 57-62.

70. Richards MJ, Edwards JR, Culver Dh, Gaynes RP, and the National Nosocomial Infections Surveillance System (1999). Nosocomial Infections in Medical Intensive Care Units in the United States. Crit Care Med 1999, 27: 887-892.

71. Álvarez-Lerma F, Nolla-Salas J, León C, Palomar M, Ricard J, Carrasco N, Bobillo F. Candiduria in critically ill patients admitted to intensive care medical units. Intensive Care Med 2003, 29: 1069-76.

72. Fisher JF, Chew WH, Shadomy S, Duma RJ, Mayhall CG, House WC. Urinary tract infections due to *Candida albicans*. Rev Infect Dis 1982, 4: 1107-18.

73. Harris AD, Castro J, Sheppard DC, Carmeli Y and Samore MH. Risk Factors for Nosocomial Candiduria due to *Candida glabrata* and *Candida albicans*. Clin Infect Dis 1999, 29: 926-8.

74. FD Lowy. *Staphylococcus aureus* infections. N Engl J Med 1998, 339: 520-32.

75. Diekema DJ, Pfaller MA, Turnidge J *et al.* Genetic relatedness of multidrug-resistant, methicillin (oxacillin)-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infections isolates from SENTRY Antimicrobial Resistance Surveillance Centers worldwide, 1998. Microb Drug Res 2000, 6: 213-21.

76. GA Ayliffe. The progressive intercontinental spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Clin Infect Dis 1997, 24(Suppl I): S74-9.
77. Voss A, Milatovic D, Wallrauch-Schwarz C, Rosdahl VT, Braveny I. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1994, 13 (1): 50-5.
78. CDC. Update: *Staphylococcus aureus* with Reduced Susceptibility to Vancomycin -- United States. MMWR 1997, 46(35): 813-5.
79. Verhoef J, Beaujean D, Blok H *et al.* A Dutch approach to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1999, 18: 461-6.
80. Gentry C, Flournoy DJ, Reinert R. Analysis of antimicrobial resistance among gram-negative bacilli and antimicrobial use in intensive care unit patients for 5 years in a Veterans Affairs medical center. Am J Infect Control 2002, 30: 411-6.
81. Carmeli Y, Troillet N, Eliopoulos GM, Samore MH. Emergence of antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: comparison of risks associated with different antipseudomonal agents. Antimicrobial Agents Chemother 1999, 43: 1379-82.
82. Emergência de Infecções por *Pseudomonas aeruginosa* em Ambiente Hospitalar: Papel dos Carbapenemes versus Resistência aos Antibióticos. Marcos C, Ferreira T, Duarte A. Poster apresentado nas 1as Jornadas Ibéricas de Análises Clínicas/12as Jornadas Científicas CEAC : s.n., 2008.
83. Mutnick AH, Rhomberg PR, Sader HS, Jones RN. Antimicrobial usage and resistance trend relationships from the MYSTIC Programme in North America (1999-2001). J of Antimicrobial Chemotherapy 2004, 53: 290-6.

84. Livermore DM, Yuam M. Antibiotic resistance and production of extended-spectrum beta-lactamases amongst *Klebsiella* spp. from intensive care units in Europe. J Antimicrob Chemother 1996, 38: 409-24.
85. Chen YY, Chou YC, Chou P. Impact of nosocomial infection on cost of illness and length of stay in intensive care units. Infect Control and Hosp Epidemiol 2005, 26(3): 281-7.
86. Vandijck DM, Depaemelaere M, Labeau SO *et al.* Daily cost of antimicrobial therapy in patients with Intensive Care Unit-acquired, laboratory-confirmed bloodstream infection. Int J Antimicrob Agents 2008, 31(2): 161-5.
87. Leone M, Albanèse J, Garnier F *et al.* Risk factors of nosocomial catheter-associated urinary tract infection in a polyvalent intensive care unit. Int Care Med 2003, 29(6): 929-32.
88. Sofianou DC, Constandinidis TC, Yannacou M, Anastasiou H and Sofianos E. Analysis of Risk Factors for Ventilator-Associated Pneumonia in a Multidisciplinary Intensive Care Unit. Eur J Clin Microbiol & Inf Dis 2000, 19(6): 460-3.
89. Pittet D, Tarara D and Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infection in critically ill patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. JAMA 1994, 271 (20): 1598-601.
90. Olaechea PM, Ulibarrena MA, Alvarez-Lerma F, Insausti J, Palomar M, De La Cal MA. Factors related to hospital stay among patients with nosocomial infection acquired in the intensive care unit. Infect Control Hosp Epidemiol 2003, 24(3): 207-13.
91. Rosenthal VD, Guzman S, Migone O, Sadar N. The attributable cost and length of hospital stay because of nosocomial pneumonia in intensive care units

in 3 hospitals in Argentina: a prospective, matched analysis. *Am J Infect Control* 2005, 33(3): 157-61.

92. Ylipalosaari P, Ala-Kokko TI, Laurila J, Ohtonen P, Syrjälä H. Intensive care acquired infection is an independent risk factor for hospital mortality: a prospective cohort study. *Crit Care* 2006, 10(2): 1-6.

93. Libert M, Elkholti M, Massaut J, Karmali R, Mascart G, Cherifi S. Risk factors for meticillin resistance and outcome of *Staphylococcus aureus* bloodstream infection in a Belgian university hospital. *J Hosp Infect* 2008, 68(1):17-24.

94. Kollef M, Sherman G, Ward S and Fraser VJ. Inadequate Antimicrobial treatment of Infections:A Risk Factor for Hospital Mortality Among Critically Ill Patients. *Chest* 1999, 115: 462-74.

95. Osih RB, McGregor JC, Rich SE *et al*. Impact of empiric antibiotic therapy on outcomes in patients with *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 2007, 51(3): 839-44.

96. Scarsi KK, Feinglass JM, Scheetz MH, Postelnick MJ, Bolon MK, Noskin GA. Impact of inactive empiric antimicrobial therapy on inpatient mortality and length of stay. *Antimicrob Agents Chemother* 2006, 50(10): 3355-60.

97. Kang CI, Kim SH, Park WB *et al*. Bloodstream infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for mortality and treatment outcome, with special emphasis on antimicrobial therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2004, 48(12): 4574-81.

98. Organization, World Health. Practical Guide for Nosocomial Infections. 2002 (WHO/CDS/CSR/EPH/2002.12).



99. Prevention, Centers for Disease Control and. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System report, data summary from January 1992 to June 2001. *Am J Infect Control* 2001, 29: 404-21.
100. Ena J, Houston A, Wenzel RP, Jones RN. Trends in Gram-positive bloodstream organism resistance: a seven-year audit to five glycopeptides and other drugs at a large university hospital. *J Chemotherapy* 1993, 5: 17-21.

## 9. ANEXOS

<b>Anexo 1:</b>	Aceitação do projecto pela Comissão Coordenadora do Conselho Científico da Faculdade de Medicina da U. Lisboa.....	127
<b>Anexo 2:</b>	Formulário de registo da informação recolhida.....	128
<b>Anexo 3:</b>	Parecer da Comissão Executiva da realização do estudo no Hospital Fernando Fonseca.....	129
<b>Anexo 4:</b>	Projecto da tese submetido no início da investigação.....	130

## ANEXO 1



**Universidade de Lisboa**  
**Faculdade de Medicina**

*Grande Oficial da Ordem de S. Tiago de Espada*

**Instituto de Formação Avançada**

Gabinete de Formação Contínua  
Gabinete de Mestrados e Doutoramentos  
Gabinete de Educação Médica  
Gabinete de Apoio à Investigação Científica, Tecnológica e Inovação

*Gabinete de Mestrados e Doutoramentos*

Exma. Senhora

Maria João Machado Nobre de Oliveira

Av. Mouzinho de Albuquerque, nº22 - 3º Esq.

1170-264 LISBOA

N. Ref.ª: GMD/577/2008

Data: 2008-05-12

---

**Assunto: Aceitação do Projecto de Tese**

---

Cumpre-nos informar V.Ex.ª de que por despacho do Presidente do Conselho Científico de 29-04-2008, foi aceite o seu Projecto de Tese com vista à realização da Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em Doenças Infecciosas Emergentes (5ª Edição).

Com os melhores cumprimentos,

Dr. Lucindo Ormonde

Coordenador do Gabinete de Mestrados e Doutoramentos

## ANEXO 2

FORMULARIO – MESTRADO DIE 2007/08			
Serviço Clínico:	Proveniência: Domicílio <input type="checkbox"/> Lar <input type="checkbox"/> Outro serviço <input type="checkbox"/> Outro hospital <input type="checkbox"/>		Nº documento:
Nº de Processo:		Sexo:	Idade:
Data de admissão no hospital:		Datas de internamentos anteriores no hospital	
Data de admissão no serviço:			
Data de Transferência / Alta / Óbito:			
Diagnóstico de alta:			

PRESCRIÇÃO DE ANTI-MICROBIANOS				Sim <input type="checkbox"/>	Não <input type="checkbox"/>
Data: ____/____/____	Antibiótico: _____				
DATA	ANTIBIÓTICO	DIAS	Nº TOMAS (CUSTO)		
____/____/____					
____/____/____					
____/____/____					

CONFIRMAÇÃO LABORATORIAL DE INFECÇÃO			Sim <input type="checkbox"/>	Não <input type="checkbox"/>
MICROORGANISMO (s) ISOLADO (s) (MO)	DATA	MO ISOLADO		
	____/____/____			
	____/____/____			
	____/____/____			

DEFINIÇÃO E CLASSIFICAÇÃO DA INFECÇÃO	
Infecção Extra-hospitalar <input type="checkbox"/>	IACS <input type="checkbox"/>
FERIDA CIRÚRGICA <input type="checkbox"/> BACTERIEMIA <input type="checkbox"/> INFECÇÃO INTRA-ABDOMINAL <input type="checkbox"/>	INFECÇÃO URINÁRIA <input type="checkbox"/> INFECÇÃO RESPIRATÓRIA <input type="checkbox"/> OUTROS <input type="checkbox"/>
TERAPEUTICA ANTI-BACTERIANA EMPÍRICA ADEQUADA? <span style="float: right;">SIM <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/></span>	
Se não, qual o ajuste terapêutico feito? _____ DATA: _____	
CUSTO TOTAL DA TERAPÊUTICA ANTI-MICROBIANA: _____	

## ANEXO 3



### DECLARAÇÃO

Para os devidos efeitos se declara que, precedendo parecer favorável da Comissão de Ética do Hospital Fernando Fonseca de 28 de Janeiro de 2008, se encontra aprovado o Projecto de Investigação "Vigilância de Infecções Nasocomiais e Importância do Consumo de Antibióticos em Cuidados Intensivos", cuja Investigadora Principal é a Sra. Maria João Machado Nobre de Oliveira.

Amadora, 28 de Janeiro de 2008

HOSPITAL AMADORA SINTRA - SOCIEDADE GESTORA, S.A.  
CONSELHO DE ADMINISTRAÇÃO  
*[Assinatura]*  
TEL: 21 434 82 00 FAX: 21 434 55 66

A Comissão Executiva

## **ANEXO 4**

### **V Curso de Mestrado em Doenças Infecciosas Emergentes**

Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

**Projecto destinado à elaboração de uma dissertação original, intitulada:**

“Vigilância de infeções nosocomiais e importância do consumo de antibióticos em cuidados intensivos.”

**Mestrando:** Maria João Machado Nobre de Oliveira

**Orientador:** Professora Doutora Maria Aida da Costa e Silva da Conceição Duarte

Professora Auxiliar da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa

[aduarte@ff.ul.pt](mailto:aduarte@ff.ul.pt)

**Co-orientador** Professora Doutora Emília Valadas MD, MSc, PhD

Clínica Universitária de Doenças Infecciosas

Faculdade de Medicina de Lisboa,

Hospital de Santa Maria

[evaladas@fm.ul.pt](mailto:evaladas@fm.ul.pt)

## **Título**

Vigilância de infecções nosocomiais e importância do consumo de antibióticos em cuidados intensivos.

## **Introdução**

As infecções associadas aos cuidados de saúde, mais conhecidas como infecções nosocomiais (IN) ou intra-hospitalares, são a complicação mais frequente nos doentes hospitalizados em todo o mundo. A cada momento, é estimado que cerca de 1,4 milhões de pessoas sejam afectadas por IN (1), e que, diariamente, cerca de 8,7% dos doentes hospitalizados são afectados (2).

As IN são definidas como infecções localizadas ou sistémicas resultantes de uma reacção adversa a um microrganismo, ou sua(s) toxina(s), que não estava presente, ou em incubação, à data de admissão do doente na unidade hospitalar. Considerando que a maior parte das IN são de origem bacteriana, é actualmente aceite que esta tornar-se-á evidente normalmente após 24 a 48 horas da data de admissão (3). As IN têm um impacto considerável, sobretudo em doentes internados em Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), nomeadamente na mortalidade, tempo de internamento e custos hospitalares (4,5,6).

Actualmente, a sua vigilância e controlo são prioridades para a Organização Mundial de Saúde, e estão integradas no projecto mundial *World Alliance for Patient Safety* (1). A vigilância das IN na União Europeia é feita através de um projecto designado por HELICS (Hospitals in Europe Link for Infection Control through Surveillance), cujo último relatório aponta para números na ordem dos três milhões de casos e cerca de 50 mil mortes directamente associadas (7). Em Portugal, os últimos dados oficiais são de 2003 e relativos a um estudo realizado durante uma semana em 67 hospitais, no qual cerca de 8,4% dos doentes hospitalizados estudados foram afectados (8).

Os factores de risco que favorecem a ocorrência de IN estão associados com a idade, com o grau de depressão imunológica do doente, com o tipo e o número de procedimentos médicos e técnicas invasivas que propiciam a criação de portas de entrada para a infecção (como a ventilação mecânica, catéter vascular central, catéter urinário e cirurgia) e também com a terapêutica instituída (antibioticoterapia prévia,

terapêutica imunossupressora, nutrição parentérica), entre outros (1,3,9). Os serviços clínicos que englobam um elevado número de doentes com factores de risco múltiplos são aqueles onde a prevalência de IN é mais elevada, nomeadamente nas Unidades de Cuidados Intensivos e Serviços de Cirurgia (1,2,7,10).

A vigilância epidemiológica das IN permite identificar os doentes mais susceptíveis, as áreas de maior risco nos hospitais e elaboração de estratégias de prevenção e controlo. Adicionalmente, os dados da vigilância podem detectar mudanças importantes ao longo do tempo e fornecer informação sobre algumas práticas, tais como o uso de antibióticos, uso de dispositivos invasivos, grau de utilização do laboratório de microbiologia, entre outros. No entanto, a metodologia prospectiva de vigilância de IN nas enfermarias é um método moroso, subjectivo e difícil, sendo a implementação de medidas de intervenção e controlo adequadas também morosas. Assim, a vigilância de indicadores adequados pode trazer benefícios e rapidez na detecção de IN, sem prejudicar a sensibilidade da vigilância. O indicador indirecto de infecção mais sensível é o início de antibioticoterapia 24-48 horas após a data de admissão no serviço e é um dos métodos epidemiológicos mais utilizados. É um método rápido, acessível e muito sensível (90-95%) (11,12,13) mas, no entanto, apresenta uma especificidade mais reduzida (70-75%), pois pode englobar falsos positivos (infecção da comunidade, profilaxia, ajuste terapêutico de infecção da comunidade, entre outros). Assim, de modo a aumentar a especificidade deste método procede-se à confirmação de IN através do diagnóstico clínico e/ou diagnóstico laboratorial (2,11,12,13,14,15), sendo hoje aceite que o isolamento laboratorial de microrganismos após 48 horas da data de admissão na unidade de saúde confirma o diagnóstico de IN (2,12,13).

Através de estudos epidemiológicos, é conhecido que os tipos de IN mais frequentes são as infecções urinárias (33-28%), seguidas das infecções respiratórias (25-15%), infecções da ferida cirúrgicas (22-17%) e as bacteriémias (15-10%) (7,9,10). Em Portugal, alguns estudos revelam haver um predomínio de IN das vias respiratórias, seguido das vias urinárias, intra-abdominais e por fim, as bacteriémias (8,16).

Actualmente, o número de IN causadas por microrganismos multi-resistentes está a aumentar exponencialmente. Os últimos dados da OMS apontam que cerca de 70% dos microrganismos na origem destas infecções apresentam, pelo menos, resistência a um dos fármacos mais utilizados no seu tratamento, sendo este aumento também associado ao elevado consumo de antibióticos (17,18,19). Esta realidade é preocupante, visto suspeitar-se que IN provocadas por microrganismos multi-



resistentes atinjam números mais elevados na mortalidade, tempo de hospitalização e custos, relativamente a IN causadas por microrganismos sensíveis aos anti-microbianos usados como primeira escolha (10,16,20). A suspeita de que a multi-resistência aumenta a mortalidade nas IN é baseada na possibilidade de a terapêutica anti-microbiana apropriada ser iniciada mais tardiamente nestas infecções (10,16,19,21), mas existem também alguns resultados que não confirmam esta relação (21). Esta suspeita tem sido confirmada por estudos que demonstram que a implementação de políticas de uso racional de antibióticos em UCI teve influência na redução da pressão selectiva anti-microbiana e redução das IN causadas por microrganismos resistentes, com consequente redução dos custos associados (22).

Assim, a realização de estudos de vigilância de IN e utilização de antibióticos em meio hospitalar são muito importantes para o desenvolvimento de estratégias adequadas de prevenção e controlo de IN. Estes estudos também permitem definir estratégias terapêuticas adequadas, tendo por base os dados de resistência locais, de maneira a contribuir cada vez mais para a segurança do doente no hospital.

## **Objectivos**

O presente projecto tem como objectivo principal a vigilância de infecções nosocomiais e do uso racional de antimicrobianos nas mesmas em duas unidades de Cuidados Intensivos do Hospital Fernando da Fonseca (HFF), Amadora. Mais precisamente, com este estudo pretende-se:

- Estudar e caracterizar as infecções nosocomiais ocorridas nas duas UCI;
- Estudar a utilização de antibióticos no tratamento das infecções nosocomiais detectadas;
- Investigar a correlação e adequação entre os níveis de consumo de anti-microbianos e a prevalência de estirpes multi-resistentes identificadas nas UCI estudadas;
- Avaliar o impacto económico das IN na terapêutica anti-microbiana;
- Estudar o impacto da ocorrência de infecções nosocomiais nas variáveis estudadas, nomeadamente a idade, a proveniência do doente, o número de internamentos anteriores e a adequação da terapêutica empírica anti-microbiana, entre outras.

## Materiais e Métodos

O estudo será um estudo observacional, prospectivo, não-randomizado e transversal. O estudo será realizado no Hospital Fernando Fonseca, Amadora, Hospital Distrital de valências básicas e intermédias de nível 2. O estudo irá abranger todos os doentes internados em duas Unidades de Cuidados Intensivos, nomeadamente na Unidade de Cuidados Intensivos Polivalentes (UCIP) e na Unidade de Cuidados Intensivos Cirúrgicos Especiais (UCICRE). A UCIP é constituída por 10 camas e presta cuidados de saúde diferenciados a doentes críticos, de médio e alto risco com necessidade de tratamento e monitorização intensiva, tais como ventiloterapia. Integrada nesta unidade, existe ainda uma Unidade de Alta Dependência (UAD) com quatro camas adicionais destinadas a doentes com Acidentes Vasculares Cerebrais. A UCICRE é uma unidade com **seis camas, sendo duas de isolamento**, que presta cuidados de saúde diferenciados a doentes críticos de médio e alto risco, submetidos a cirurgia prévia.

O estudo irá ser conduzido durante o ano de 2008 e será realizado mediante a autorização da Comissão de Ética do Hospital onde vai decorrer o estudo, de acordo com a Declaração de Helsínquia.

Os doentes com tempo de internamento superior a 24 horas serão incluídos no estudo, sendo o primeiro critério de suspeição de IN a prescrição de anti-microbianos. A confirmação de IN para cada doente com prescrição de anti-microbianos será feita pelo isolamento microbiológico de um microrganismo após 48 horas da data de admissão nas UCI em estudo.

A informação sobre a terapêutica anti-microbiana prescrita, bem como a sua duração, irá ser fornecida pelos registos internos dos Serviços Farmacêuticos. A informação sobre os microrganismos isolados em cada episódio nosocomial registado, bem como o seu padrão de sensibilidade aos anti-microbianos, será recolhida através dos dados do laboratório de microbiologia disponíveis no sistema informático interno do Hospital. As variáveis demográficas de cada doente incluído no estudo, nomeadamente existência de internamentos anteriores, proveniência, data de admissão, data de internamento no serviço, data de alta/transferência/óbito do doente, data de cirurgia, entre outras, serão recolhidas na base de dados administrativos disponíveis no sistema informático do hospital, e quando não presentes neste, será consultado o processo clínico do doente.

O número total de doentes admitidos nas UCI em estudo e internados por um período superior a 24 horas irá ser fornecido pela base de dados administrativos do hospital.

Os dados recolhidos irão ser registados em folhas individualizadas criadas para o propósito, sendo posteriormente criada uma base de dados informática com a informação compilada a analisar.

As variáveis do estudo serão analisadas estatisticamente e investigadas associações estatisticamente significativas entre as mesmas, recorrendo a *software* informático apropriado para o efeito.

#### Critérios de inclusão:

- Todos os doentes internados nas unidades de cuidados intensivos com tempo de internamento superior a 24 horas no serviço;
- Todos os doentes com prescrição de anti-microbianos.

#### Critérios de exclusão:

- Idade inferior a 18 anos;
- Doentes com tempo de internamento inferior a 48 horas no serviço em estudo;
- Doentes internados sem prescrição de anti-microbianos;
- Doentes cuja IN adquirida nas UCI em estudo seja apenas detectada após a transferência/alta para outro serviço clínico ou para o exterior do hospital;
- Doentes cuja infecção intra-hospitalar adquirida nos serviços em estudo foi detectada após a alta que tenham sido re-admitidos nos serviços em estudo, por ser difícil a sua distinção entre infecções adquiridas fora do hospital no período pós-alta.

As variáveis em estudo serão:

Administrativas: Número de Processo, Data de Admissão, Data de transferência/Alta/Óbito;

Demográficas: Sexo, Idade;

Clínicas: Diagnóstico clínico confirmado laboratorialmente de infecção intra-hospitalar; tipo e local de infecção intra-hospitalar, anti-microbianos prescrito, resultados dos dados analíticos do Laboratório de Microbiologia; diagnóstico de alta.

## **Resultados Esperados**

Espera-se estudar e caracterizar as IN confirmadas por diagnóstico laboratorial nas UCI em estudo, bem como o estudo da terapêutica anti-microbiana utilizada nestas infecções. É esperado que o número de infecções nosocomiais ocorridas nas UCI em estudo seja elevado, associadas ao elevado número de factores de risco específicos que cada doente internado nestas unidades apresenta. É esperado que o número de infecções nosocomiais causadas por microrganismos multi-resistentes seja elevado, devido ao consumo elevado de antibioticoterapia de largo espectro nestas duas unidades.

Através da análise estatística, espera-se identificar associações entre a prevalência de infecções nosocomiais e as diferentes variáveis em estudo, nomeadamente com a idade, tempo de internamento, entre outros. É esperado também que o custo do tratamento destas infecções com anti-microbianos seja elevado e exacerbado pela presença de infecções por microrganismos multi-resistentes.

Através dos resultados deste estudo, pretende-se ter um conhecimento da realidade das infecções intra-hospitalares neste hospital, de modo a possibilitar a identificação precoce de áreas problemáticas, bem como a implementação de estratégias de prevenção, controlo e tratamento das mesmas, de maneira a contribuir cada vez mais para a segurança do doente neste hospital.

## **Limitações do estudo**

O estudo proposto apresentará algumas limitações pois apenas permitirá tirar conclusões para a população em estudo. Poderá ser necessária a recolha de informação importante para os objectivos deste estudo a partir dos processos clínicos de alguns doentes, estando o alcance desta informação dependente da sua presença nos processos clínicos.

A metodologia a ser utilizada neste estudo não tem a capacidade de vigilância de infecções nosocomiais que ocorram:

- em internamento e não sejam tratadas com anti-bacterianos;
- nas UCI em estudo e que não tenham sido confirmadas por dados microbiológicos;

- após a transferência ou alta dos doentes, no seu domicílio;
- em doentes previamente internados nas UCI em estudo, mas que sejam apenas detectadas posteriormente em serviços clínicos não incluídos no estudo.

## Referências Bibliográficas

1. World Health Organization. World Alliance for Patient Safety, Global Patient Safety Challenge 2005-2006: Clean Care is Safer Care, Geneva: World Health Organization, 2005. (<http://www.who.int/patientsafety/en/>).
2. World Health Organization. Practical Guide for Nosocomial Infections, World Health Organization, Geneva, 2002. (WHO/CDS/CSR/EPH/2002.12);
3. Horan TC and Gaynes RP. Surveillance of nosocomial infections. In: Hospital Epidemiology and Infection Control, 3<sup>rd</sup> ed., Mayhall CG, editor Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004:1659-1702.
4. Cosgrove SE, Youlin Q, Keith SK, Harbarth S, Karchmer AW and Carmeli Y. The impact of Methicillin Resistance in *Staphylococcus aureus* bacteremia on patient outcomes: Mortality, Length of Stay, and Hospital Charges. Infect Control Hosp Epidemiol 2005, 26(2): 166-74.
5. Chen YY, Chou YC, Chou P. Impact of Nosocomial Infection on Cost of Illness and Length of Stay in Intensive Care Units. Infect Control Hosp Epidemiol 2005, 26(3): 281-7.
6. Rosenthal VD, Guzman S, Migone O, Safdar N. The attributable cost and length of hospital stay because of nosocomial pneumonia in intensive care units in 3 hospitals in Argentina: a prospective, matched analysis. Am J Infect Control 2005, 33(3): 157-61.
7. European Commission Directorate General for Health and Consumer Protection. Surveillance of Nosocomial Infections in Europe, The IPSE Annual Report 2006. ([http://helics.univ-lyon1.fr/Documents/IPSE\\_Annual\\_Report\\_2006.pdf](http://helics.univ-lyon1.fr/Documents/IPSE_Annual_Report_2006.pdf)).
8. Programa Nacional de Controlo da Infecção, Relatório de Inquérito de Prevalência de Infecções Hospitalares em Portugal 2003. Ministério da Saúde, Instituto Ricardo Jorge, Lisboa, Portugal.
9. Centers for Disease Control and Prevention. Estimates of Healthcare-Associated infections Report. Atlanta, USA. (<http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/hai.html>).
10. Blot S, Vandewoude K, Bacquer D, Colardyn F. Nosocomial bacteremia caused by antibiotic-resistant gram-negative bacteria in critically ill patients: clinical outcome and length of hospitalization. Clin Infect Dis 2000, 34:1600-6.
11. Pokorny L, Rovira A, Martins-Baranera M, Gimeno C, Alonso-Tarres C, Vilarasau J. Automatic Detection of Patients with Nosocomial Infection by a Computer-Based Surveillance System: A Validation Study in a General Hospital 2006, Infect Control and Hosp Epidemiol. 27(5): 500-3.
12. Yokoe DS, Noskin GA, Cunningham SM et al. Enhanced Identification of Postoperative Infections among Inpatients. Emerg Infect Dis 2004, 10(11): 1924-30.
13. Gastmeier P, Brauer H, Hauer T, Schumacher M, Daschner F, Ruden H. How many Nosocomial Infections are missed if identification is Restricted to patients with either microbiology reports or antibiotic administration. Infect Control Hosp Epidemiol 1999, 20(2): 124-7.

14. Yokoe DS, Noskin GA, Cunningham SM et al. Enhanced Identification of Postoperative Infections among Inpatients. *Emerg Infect Dis* 2004, 10(11): 1924-30.
15. Yokoe DS, Shapiro M, Simchen E, Platt R. Use of antibiotic exposure to detect postoperative infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998, 19(5): 317-22.
16. Marques A, Costa F, Coutinho P, Coelho R. Multidrug-resistance bacteria in an intensive care unit-CHC experience. *Rev Port Pneumol* 2007, 13(6 Suppl):35.
17. Centers for Disease Control and Prevention. Management of Multidrug-resistant Organisms in Healthcare settings, 2006. Atlanta, United States of America (<http://cdc.gov/ncidod/dhqp/pdf/ar/mdroGuideline2006.pdf>).
18. World Health Organization. WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. Geneva: World Health Organization, 2001. WHO/CDS/CSR/DRS/2001.
19. Rogues AM, Dumartin C, Amadeo B, Venier AG, Marty N, Parneix P, Gachie JP. Relationship between rates of antimicrobial consumption and the incidence of antimicrobial resistance in *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* isolates from 47 French hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007, 28(12): 1389-95.
20. Chen YY, Chou YC, Chou P. Impact of Nosocomial Infection on Cost of Illness and Length of Stay in Intensive Care Units. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005, 26(3): 281-7.
21. Kang CI, Kim SH, Kim HB et al. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: risk factors for mortality and influence of delayed receipt of effective antimicrobial therapy on clinical outcome. *Clin Infect Dis* 2003, 37: 745-51.
22. Geissler A, Gerbeaux P, Granier I, Blanc P, Facon K, Gasselín-Durand J. Rational use of antibiotics in the intensive care unit: impact on microbial resistance and costs. *Intensive Care Med* 2003, 29: 49-54.